

COLITE PSEUDOMEMBRANOSA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

GABRIEL GIFFORD CARNEIRO¹, PATRICIA GONÇALVES EVANGELISTA²

RESUMO

O objetivo desse estudo é descrever através dos achados literários a colite pseudomembranosa e as suas principais características, diagnósticos e tratamentos. Foi realizado por meio de busca da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo utilizadas principalmente as bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e PubMed. A colite pseudomembranosa é um padrão inespecífico de lesão resultante da diminuição da oxigenação, dano endotelial e fluxo sanguíneo prejudicado à mucosa, que pode ser desencadeado por vários estados da doença, é causada pela bactéria anaeróbica gram-positiva *Clostridium difficile* (*C.difficile*). Para o diagnóstico uma história cuidadosa e completa é crucial; qualidade e duração dos sintomas, histórico de exposição, problemas médicos crônicos (incluindo condições que causam um estado imunossuprimido) e uma lista de medicamentos ajudarão a restringir o diagnóstico diferencial. O tratamento é específico da etiologia subjacente e será individualizado. A consulta com um gastroenterologista deve ser considerada no início do curso da doença. Como ainda não existe uma vacina disponível medidas preventivas são preconizadas como a lavagem estrita das mãos, as precauções entéricas e o uso criterioso de antibióticos são imperativos e continuam sendo os meios mais eficazes de impedir a propagação do organismo e da doença.

PALAVRAS CHAVE: COLITE PSEUDOMEMBRANOSA. CLOSTRIDIUM DIFFICILE. DIAGNÓSTICO. TRATAMENTO.

ABSTRACT

The aim of this study is to describe through literary findings pseudomembranous colitis and its main characteristics, diagnoses and treatments. It was performed by searching the Virtual Health Library (VHL), using mainly the databases: Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) and PubMed. Pseudomembranous colitis is a nonspecific pattern of injury resulting from decreased oxygenation, endothelial damage, and mucosal-impaired blood flow, which can be triggered by various disease states, is caused by the gram-positive anaerobic bacterium *Clostridium difficile* (*C.difficile*). For the diagnosis a careful and complete history is crucial; quality and duration of symptoms, exposure history, chronic medical conditions (including conditions that cause an immunosuppressed state) and a list of medications will help narrow the differential diagnosis. Treatment is specific to the underlying etiology and will be individualized. Consultation with a gastroenterologist should be considered early in the course of the disease. As there is no vaccine available yet preventive measures are advocated such as strict hand washing, enteric precautions and careful use of antibiotics are imperative and remain the most effective means of preventing the spread of the body and disease.

KEYWORDS: PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS. CLOSTRIDIUM DIFFICILE. DIAGNOSIS. TREATMENT.

INTRODUÇÃO

A colite pseudomembranosa é um padrão inespecífico de lesão resultante da diminuição da oxigenação, dano endotelial e fluxo sanguíneo prejudicado à muco-

sa, que pode ser desencadeado por vários estados da doença. Produtos químicos, medicamentos, isquemia, colite microscópica, outros organismos infecciosos e condições inflamatórias podem predispor à formação

1 - Residente do Hospital de Urgência de Goiânia - HUGO
2 - Doutorandas da UFG

ENDEREÇO

PATRICIA GONÇALVES EVANGELISTA
Alameda Emílio Póvoa, 165 - Vila Redenção,
Goiânia - GO, 74845-250
E-mail: centrodeestudosdmi@gmail.com

de pseudomembranas e devem ser incluídos no diagnóstico diferencial¹.

Como a maioria dos pacientes com colite pseudomembranosa apresenta infecção por *C. difficile*, ela deve ser excluída primeiro. O fator predisponente mais comum é o uso prévio de antibióticos, incluindo vancomicina e metronidazol, que são terapia para a colite por *C. difficile*².

Colite pseudomembranosa é rara porém catastróficas na Infecção por *C. Difficile* podendo ocorrer em menos de 25% de outras causas bacterianas, virais e tóxicas da diarreia, gastroenterite e fístulas anorretais³.

Este estudo tem como objetivo descrever através dos achados literários a colite pseudomembranosa e as suas principais características, diagnósticos e tratamentos.

Foi realizado por meio de busca da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo utilizadas principalmente as bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e PubMed.

REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HISTÓRICO DA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

A colite pseudomembranosa foi descrita em 1893 nos estudos de Finney⁴. O *Clostridium difficile* foi descrito pela primeira vez em 1935, mas sua associação com antibióticos e PMC não foi descrita até a década de 1970⁵.

Somente em 1977 Larson fez a descrição da associação com o uso de antibiótico mais precisamente a penicilina oral⁶.

Em 1978 Larson descreve que o *Clostridium difficile* foi identificado como fonte da toxina nas fezes dos pacientes com colite pseudomembranosa⁷.

O *C. difficile* é um organismo anaeróbico gram-positivo produtor de toxinas com a capacidade de formar esporos. Essa última característica se presta à aquisição do ambiente, particularmente em contextos nosocomiais. Foi identificado como o agente causador em 15 a 30% da diarreia associada a antibióticos e como a principal causa de colite associada a antibióticos⁶.

2.2. DEFINIÇÕES SOBRE A COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

A colite pseudomembranosa, também denominada colite associada a antibióticos, é causada pela bactéria anaeróbica gram-positiva *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (Figura 1). A infecção é comum em pacientes idosos em uso crônico de antibióticos e em pacientes imunossuprimidos⁸.

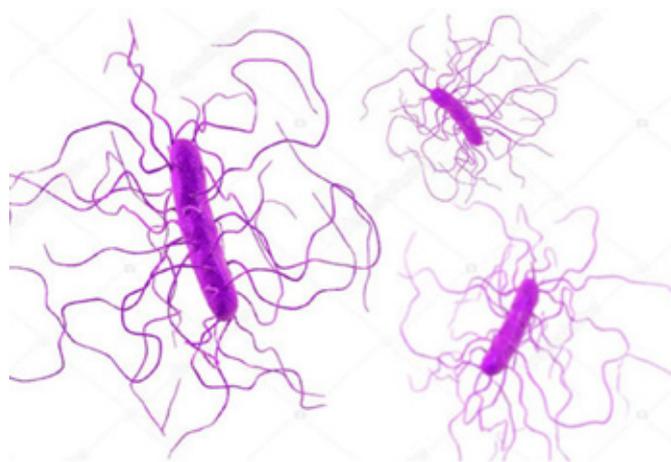


Figura 1 –*Clostridium difficile* (*C. difficile*)
Fonte: LabNetwork, 2019⁹.

A colite pseudomembranosa, causada por *Clostridium difficile*, aumentado a sua incidência nos últimos anos, impulsionado principalmente pelo uso indiscriminado de antibióticos¹⁰.

É uma condição inflamatória do cólon e reto caracterizada por placas branco-amareladas elevadas que se fundem para formar pseudomembranas na mucosa. Pacientes com a condição geralmente apresentam dor abdominal, diarreia, febre e leucocitose⁶.

A taxa de mortalidade é alta em pacientes debilitados e quando não diagnosticada e tratada adequadamente. Ocasionalmente, é necessária cirurgia de emergência para complicações, incluindo perfuração do cólon e colite tóxica¹¹.

Os sintomas típicos da infecção por *C. difficile* incluem diarreia sem sangue ou colite associada a dor abdominal intensa, febre e/ou sangue bruto ou oculto nas fezes. A forma mais grave desta doença, ocorre como resultado de uma resposta inflamatória grave às toxinas de *C. Difficile*¹². Megacólon tóxico e peritonite aguda secundária à perfuração do cólon são as complicações mais graves¹³.

Pensa-se que a antibioticoterapia possa alterar a flora entérica, permitindo que *C. difficile* prolifere e produza toxinas com efeitos citopáticos (toxina B ou citotoxina) e hipersecretoras (toxina A ou enterotoxina) na mucosa. Os maiores efeitos das toxinas A e B são a ruptura do citoesqueleto de actina. As células intoxicadas por estas proteínas demonstram uma retração do processo celular e uma circularização do corpo celular. Isso ocorre devido a desmontagem dos filamentos F de actina e um aumento de actina-G antes da circularização da célula. Poucas moléculas de toxina são necessárias para produzir esta circularização. No estado de doença ativa, o epitélio do cólon é o maior alvo das toxinas do *C. difficile*. Elas causam a ruptura da barreira celular abrindo as junções intercelulares. Este efeito aumenta a permeabilidade do cólon, levando a diarreia aquosa, a qual é um sintoma característico da diarreia associada a *C. difficile* (figura 2)¹⁴.

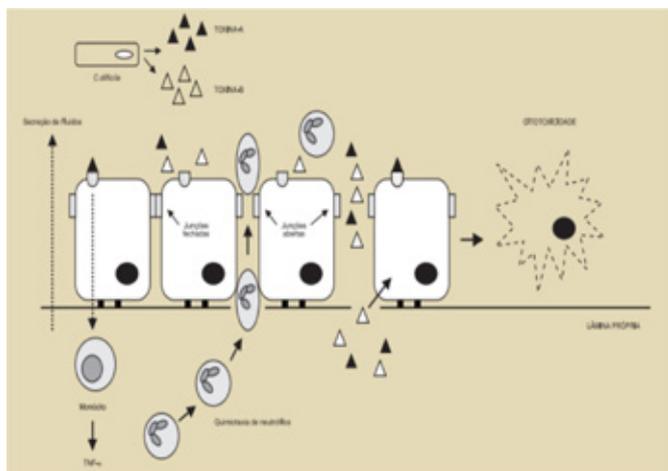


Figura 2 - Ações das toxinas A e B de *C.difficile* no epitélio intestinal
Fonte: SILVA, SALVINO, 2003¹⁴.

Além da clindamicina, o primeiro antibiótico reconhecido por estar claramente associado à colite pseudomembranosa, os agentes antimicrobianos mais comumente responsáveis são as cefalosporinas e a ampicilina (ou amoxicilina). No entanto, praticamente todos os antibióticos, exceto os aminoglicosídeos administrados por via parentérica, podem causar a doença¹³.

A doença ganhou importância nos últimos anos devido à ocorrência de epidemias graves em vários países avançados¹⁵.

Ao analisarem 80 doentes (43-SGE; 37-SM) o perfil encontrado foi: média etária - $68,6 \pm 17,7$ anos; sexo masculino - 52,5%; Antibioterapia nos 3 meses prévios - 85%; tempo médio de AB $10,5 \pm 6,1$ dias. Os antibióticos mais implicados foram: cefalosporinas, amoxicilina/ácido clavulânico e quinolonas. Fatores de Risco Associados: insuficiência renal (22,5%), insuficiência cardíaca (22,5%); doente previamente acamado (36,3%). Métodos de Diagnóstico: pesquisa de toxina-58 doentes (em 36); colonoscopia - 62 (em 53); cultura - 23 (em 16). A mortalidade foi de 18,8% (n=15); recorrências - 10% (n=8). Terapêutica: metronidazol - 37 doentes (46,3%); vancomicina - 24 (30%); metronidazol + vancomicina - 12 (15%)¹⁶.

2.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICO DA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

As pseudomembranas são geralmente vistas durante procedimentos endoscópicos, sigmoidoscopia ou, se possível, colonoscopia; os testes microbiológicos mais úteis para confirmação do diagnóstico incluem culturas de fezes de cefoxitina frutose-ágar com cicloserina e AGFA e ensaios de toxina de fezes em tecidos ou por técnicas imunológicas¹³.

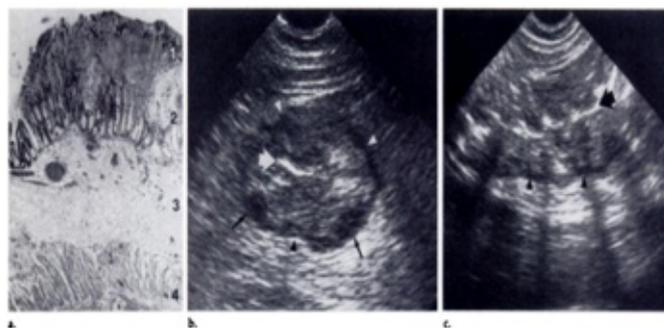
O diagnóstico baseia-se na detecção de *C. difficile* nas fezes, seja por cultura, ensaio de cultura de tecidos para citotoxina B ou detecção de antígenos nas fezes

por imunoenaios enzimáticos rápidos¹².

Os testes laboratoriais não conseguem distinguir entre colonização assintomática e infecção sintomática por *C. difficile*. As abordagens de diagnóstico são complexas devido à disponibilidade de várias estratégias de teste. Os algoritmos de várias etapas usando a reação em cadeia da polimerase (PCR) para o (s) gene (s) da toxina ou PCR de etapa única em amostras de fezes líquidas têm as melhores características de desempenho de teste (etapa múltipla: sensibilidade 0,68 a 1,00 / especificidade 0,92 a 1,00; etapa única: sensibilidade 0,86-0,92 / especificidade 0,94-0,97)¹⁷.

Embora a infecção por *Clostridium difficile* seja a causa da maioria dos casos de colite pseudomembranosa, os médicos devem considerar causas menos comuns, principalmente se forem observadas pseudomembranas na endoscopia, mas os testes permanecerem negativos para *C difficile* ou se a infecção presumida por *C difficile* não responder ao tratamento¹.

A ultrassonografia pode ser usada como rastreio precoce da colite pseudomembranosa e os principais achados são: Espessamento difuso do cólon inferior a 10 mm, frequentemente mais proeminente à esquerda; Edema extenso da submucosa; Flúido pericólico livre; gás intramural¹⁸.



Imagens de homem de 54 anos com PMC grave submetido a colectomia por causa de graves desequilíbrios de líquidos e eletrólitos. (a) A fotomicrografia da parede do cólon ascendente mostra quatro camadas distintas, histologicamente discerníveis. A camada 1 mostra um pseudomembranoso clássico placa constituída por células inflamatórias e detritos. A camada 2 contém glândulas mucosas parcialmente rompidas distendidas pela mucina e um infiltrado inflamatório acentuado. A camada 3 demonstra a submucosa grosseiramente edematosa. A camada 4 mostra edema moderado da muscular própria. (Mancha de hematoxilina-eosina; ampliação de baixa potência.) As imagens ultrassonográficas transversais (b) e sagitais (c) do cólon ascendente demonstram espessamento bruto da parede do intestino com a remoção do lúmen (seta espessa). A placa pseudomembranosa, mucosa e as camadas submucosas não são resolvidas individualmente, mas são representadas coletivamente por uma zona heterogênea de ecogenicidade média. As expansões focais nessa camada (setas finas) são os músculos taeniae coli.

Fonte: DOWNEY, WILSON 1991¹⁸.

Alterações tomográficas estão presentes no cólon em 88% dos casos de colite pseudomembranosa. Em um estudo com 26 pacientes, 23 demonstraram anormalidade

parede intestinal, com parede média espessura de 14,7 mm (faixa, 3-32 milímetros); em três pacientes, parede intestinal a espessura era normal. O envolvimento pancolônico foi observado em 13 casos, enquanto sete pacientes teve apenas envolvimento do lado direito; três pacientes apresentaram espessamento da parede intestinal limitado ao reto sigmoides só, não existe uma especificidade alta para o exame isolado.

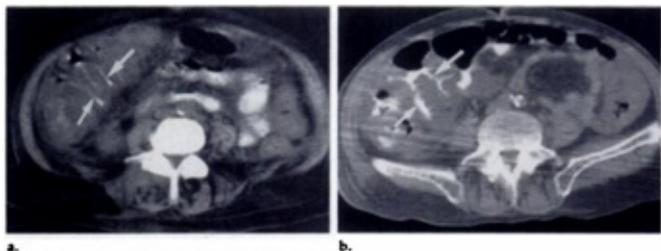


Figura 4 - TC da Colite pseudomembranosa
Espessamento acentuado lado direito do cólon com rastreamento de material de contraste (setas) entre as dobras espessadas. Nota espessamento dos tecidos pericolônicos. (b) Inflamação extensa do lado direito do cólon com camadas de material de contraste entre pregas mucosas inflamadas (setas). (FISHMAN, 1991)¹⁹.

2.4. TRATAMENTO DA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

Clostridium difficile é um patógeno conhecido por causar diarreia e colite. Se não for tratado adequadamente, ele pode se repetir e progredir a condições de risco de vida, como megacólon tóxico e falha de vários órgãos. As atualizações das diretrizes lançadas em 2018 refletem mudanças notáveis no tratamento da infecção por *C. difficile*. O metronidazol não é mais recomendado como terapia de primeira linha para adultos; vancomicina oral e fidaxomicina são agora recomendadas²⁰.

A vancomicina também é eficaz, mas seu uso deve ser limitado para diminuir o desenvolvimento de organismos resistentes à vancomicina, como os enterococos. A vancomicina (125-500 mg 4 vezes ao dia por 10 dias) deve ser limitada àqueles que não toleram ou não responderam ao metronidazol, ou quando o uso de metronidazol é contraindicado, como no primeiro trimestre de gravidez. Uma resposta terapêutica dentro de alguns dias é usual. A recorrência dos sintomas após antibióticos ocorre em 20% dos casos e está associada à persistência de *C. difficile* nas fezes. Recorrências adicionais se tornam mais prováveis. A terapia com antibióticos em um regime pulsado ou cônico é frequentemente eficaz, assim como os esforços para normalizar a flora fecal. A levedura *Saccharomyces boulardii* foi comprovada em ensaios controlados para reduzir as recorrências quando administrada como adjuvante à antibioticoterapia. Lavagem cuidadosa das mãos e descontaminação ambiental são necessárias para evitar epidemias¹².

Dados recentes demonstram taxas de sucesso clínico

de 66,3% para o metronidazol versus 78,5% para a vancomicina para CDI grave. As terapias mais recentes mostram resultados promissores, incluindo fidaxomicina (taxas de cura clínica semelhantes à vancomicina, com taxas de recorrência mais baixas para fidaxomicina, 15,4% vs. vancomicina, 25,3%, $P = 0,005$) e transplante de microbiota fecal (taxas de resposta de 83% a 94% para CDI recorrente)¹⁷.

O transplante de microbiota fecal está associado à resolução dos sintomas de CDI recorrente, mas seu papel no CDI primário e grave não está estabelecido¹⁷.

Recaídas são observadas em 5 a 50% dos pacientes tratados. O tratamento com antibióticos deve evitar a esporulação, levando a outras recaídas. A 'biotera' (lactobacilos, *Saccharomyces*) também foi proposta¹³.

O envolvimento do farmacêutico em programas de administração de antibióticos otimiza o tratamento de infecções através da seleção de antibióticos apropriados e diminuição da terapêutica quando aplicável reduz interações e ainda fornecem educação ao paciente para impedir a disseminação tais como lavar as mãos com água e sabão toda vez que usam o banheiro e sempre antes de comer e ainda recomendar que em casa os pacientes com diarreia use um banheiro separado, se possível e todas as superfícies podem ser limpas com uma mistura de água sanitária e água²⁰.

CONCLUSÃO

Clostridium difficile é a infecção hospitalar mais comum do trato gastrointestinal é causada principalmente pela infecção por *C. difficile* porém existem outros fatores de risco além dos antibióticos e *C. difficile*.

Uma história cuidadosa e completa é crucial; qualidade e duração dos sintomas, histórico de exposição, problemas médicos crônicos (incluindo condições que causam um estado imunossuprimido) e uma lista de medicamentos ajudarão a restringir o diagnóstico diferencial.

O tratamento é específico da etiologia subjacente e será individualizado. A consulta com um gastroenterologista deve ser considerada no início do curso da doença.

Como ainda não existe uma vacina disponível medidas preventivas são preconizadas como a lavagem estrita das mãos, as precauções entéricas e o uso criterioso de antibióticos são imperativos e continuam sendo os meios mais eficazes de impedir a propagação do organismo e da doença.

REFERÊNCIAS

- URRUNAGA, N. H.; VON ROSENVINGE, E. C. Pseudomembranous colitis: Not always *Clostridium difficile*. *Cleve Clin J Med*, v. 83, n. 5, p:361-6, 2016.
- HURLEY, B. W.; NGUVEN, C. C. The Spectrum of Pseudomembranous Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Archives of Internal Medicine*, v. 162, n. 19, p:2177-84, 2002.
- GAUTAM, A. et al. Pseudomembranous Colitis: Do We Need A Screening? *Indian Journal of Clinical Practice*, v. 24, n. 4, p:347-50, 2013.
- FINNEY, J. M. T. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp*, v. 1, n. 4, p:53-5, 1893.
- LARSON, H. E. Underdescribed toxin in pseudomembranous colitis. *BMJ*, v. 1, n. 1, p:1246-48, 1977.
- FAROOQ, P. D.; URRUNAGA, N. H.; TANG, D. M.; VON ROSENVINGE, E. C.

- Pseudomembranous colitis. *Dis Mon.*, v. 61, n. 5, p:181-206, 2015.
7. LARSON, H. E. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet.*, v. 1, n. 1, p:1062-6, 1978.
 8. JABBAR, S. A; SUNDARAMURTHI, S; ELAMURUGAN, T. P; GON-EPPANAVAR, M; RAMAKRISHNAIAH, V. P. N. An Unusual Presentation of Pseudomembranous Colitis. *Cureus.*, v. 11, n. 4, p:e4570, 2019.
 9. LABNETWORK. <https://www.labnetwork.com.br/noticias/clostridium-difficile-teste-libera-resultados-em- apenas-10-minutos/>
 10. TALLÓN-AGUILAR, L; HERRANZ-GUERRERO, P; LÓPEZ-RUIZ, J. A; SÁNCHEZ-MORENO, L; LÓPEZ-PÉREZ, J; PADILLO-RUIZ, F. J. Role of care surgery in the treatment of pseudomembranous colitis. *Cir Cir.*, v. 85, n. 4, p:330-333, 2017.
 11. COUNIHAN, T. C; ROBERTS, P. L. Pseudomembranous colitis. *Surg Clin North Am.*, v. 73, n. 5, p:1063-74, 1993.
 12. SURAWICZ, C. M; MCFARLAND, L. V. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion.*, v. 60, n. 2, p:91-100, 1999.
 13. ANDRÉJAK, M; SCHMIT, J. L; TONDRIAUX, A. The clinical significance of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in the 1990s. *Drug Saf.*, v. 6, n. 5, p:339-49, 1991.
 14. SILVA, C. H. P. M; SALVINO, C. R. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das infecções por Clostridium difficile. *RBAC.*, v. 35, n. 2, p: 65-71, 2003.
 15. BERGMANN, D; KOTEN, J; BENES, Z; KOHOUT, P; CHLUMSKÁ, A. Pseudomembranous colitis. *Vnitr Lek.*, 2007 Oct;53(10):1100-7.
 16. ALMEIDA, N. et al. Colite pseudomembranosa - uma casuística de internamentos. *J Port Gastrenterol.*, v. 1, n. 13, p:6-13, 2006.
 17. BAGDASARIAN, N; RAO, K; MALANI, P. N. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA.*, v. 313, n. 4, p:398-408, 2015.
 18. Downey DB, Wilson SR. Pseudomembranous colitis: sonographic features. *Radiology.*, v. 180, n. 1, p:61-4, 1991.
 19. FISHMAN, E. K; KAVURU, M; JONES, B; KUHLMAN, J. E; MERINE, D. S; LILLIMOE, K. D; SIEGELMAN, S. S. Pseudomembranous colitis: CT evaluation of 26 cases. *Radiology.*, v. 180, n. 1, p:57-60, 1991.
 20. KIMBERLY, E. Updates in the Management of Clostridium Difficile for Adults. *US Pharmacist.*, v. 44, n. 4, p:HS9-HS12, 2019.