

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Clostridium difficile – A história de um bacilo difícil

Clostridium difficile – The history of a difficult bacillus

/ R. Serras Jorge¹ / R.M. Santos¹ /
A. Carvalho¹

¹ Serviço de Medicina Interna A, Hospitais da
Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade

Correspondência:

Ana Rita dos Santos Serras Jorge
Rua Feliciano Canelas, n.º 16 Atouguia 2350-471
Torres Novas
Tlm: 963411254
ritasjorge@hotmail.com

Artigo recebido em
18/09/2015

Artigo aceite para publicação em
04/11/2015

/ Resumo

Introdução: O *Clostridium difficile* (CD) é um bacilo gram positivo, formador de esporos e produtor de exotoxinas, cuja transmissão é efetuada por via fecal-oral. Foi descoberto em 1935 e desde então é considerado o microorganismo mais frequentemente associado à diarreia devido a antibióticos. A sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos, a par com o aparecimento de estirpes mais virulentas e resistentes à antibioterapia. O principal fator de risco é a toma de antibióticos mas outros têm sido associados à infeção por CD. O seu espectro de manifestações é amplo, indo desde a diarreia ligeira ao megacólon tóxico e morte. O diagnóstico é efetuado com base na demonstração da presença de CD produtor de toxinas em doentes com clínica compatível. O tratamento baseia-se na terapêutica com metronidazol e/ou vancomicina. Contudo, a taxa de recorrências é elevada e o tratamento nestas circunstâncias não está bem estabelecido; novas terapêuticas têm sido recentemente estudadas. No presente artigo reveem-se aspetos relacionados com a sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da infeção por CD.

Palavras-chave: clostridium difficile, diarreia, antibióticos

/ Abstract

Clostridium difficile (CD) is a gram-positive, spore forming and exotoxin producer microorganism, whose transmission is made by fecal-oral route. It was discovered in 1935 and since then is considered the microorganism most frequently associated with diarrhea due to antibiotics. Its incidence has increased in recent years, with the emergence of more virulent and resistant strains. The main risk factor is antibiotics use but others have been associated to CD infection. Its spectrum of manifestations

is broad, ranging from mild diarrhea to toxic megacolon and death. The diagnosis is made based on clinics and the demonstration of toxin forming CD. The mainstay of treatment metronidazole and/or vancomycin. However, recurrence rate is high, and treatment in these circumstances is not well established; new therapies are being studied. This article reviews aspects related to its epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of CD infection.

Key-words: *clostridium difficile, diarrhea, antibiotics*

/ Introdução

O *Clostridium difficile* (CD) é o microrganismo mais comumente implicado na diarreia associada aos antibióticos. É um bacilo gram positivo, anaeróbio estrito, formador de esporos e produtor de exotoxinas. Foi assim designado pela dificuldade no seu isolamento e no crescimento em meios de cultura convencionais.

/ Patogenia

A flora intestinal é composta por cerca de 4000 espécies bacterianas que protegem o intestino da invasão por microrganismos patogénicos através da competição por nutrientes e pela sua ligação à parede intestinal.^{1,2} Os antibióticos alteram esta barreira e diminuem a resistência à colonização por patógenos intestinais.³

O CD transmite-se por via fecal-oral e pode existir em 2 formas: a esporulada e a vegetativa. A primeira é altamente resistente ao ácido, aos antibióticos e ao calor, sendo através desta que persiste fora do cólon. Uma vez dentro do organismo, quando expostos aos ácidos biliares, alguns esporos convertem-se na forma vegetativa (suscetível aos antibióticos), multiplicando-se e aderindo à mucosa do cólon lesada após o uso de antibióticos. Aí, produzem enzimas hidrolíticas e duas exotoxinas (A – enterotoxina e B – citotoxina) que levam ao aparecimento de citocinas pró-inflamatórias no local, com aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos e monócitos. As toxinas rompem *tight junctions* intercelulares e ligam-se a receptores que facilitam o seu transporte intracelular, onde inativam vias reguladores mediadas por proteínas da família Rho que estão envolvidas no citoesqueleto e na transdução de sinal via GTP, através da glicosilação enzimática de um resíduo de treonina.⁴

Em conjunto, estes mecanismos conduzem a desarranjo e apoptose celular, ulceração da mucosa e diarreia. Uma terceira toxina patogénica, designada toxina binária, é produzida por algumas estirpes de CD e apresenta virulência acrescida, induzindo alterações conformacionais nas células capazes de

facilitar a ligação bacteriana.^{5,6} Os níveis de toxinas nas fezes correlacionam-se com a severidade da doença.⁷ A toxina B é cerca de dez vezes mais potente e é essencial para a virulência do CD, pelo que está presente em todas as estirpes toxicogénicas, ao contrário da toxina A que pode ou não estar presente.^{5,8,9} Algumas estirpes não produzem toxinas, podendo crescer em meios de cultura e infetar o indivíduo mas não provocam doença.¹⁰

/ Epidemiologia

O CD foi descoberto em 1935, pensando-se inicialmente que seria um germen comensal.¹¹ Em 1978, foi identificado como o principal microrganismo causador da diarreia associada aos antibióticos, associando-se sobretudo ao uso de clindamicina.^{12,13} Cerca de 10 anos mais tarde, entre 1989 e 1992, foi detetada uma nova estirpe de CD, altamente resistente à clindamicina, a "estirpe J", que foi responsável por um surto grave em quatro hospitais dos E.U.A.¹⁴ Em todo o mundo, a partir do início do século XXI, as infeções por CD têm-se tornado mais frequentes, graves, refratárias à terapêutica e com maiores taxas de recorrência.^{12,15-19} O mesmo sucedeu relativamente à infeção nosocomial por CD, sendo os indivíduos acima dos 65 anos os mais afetados.¹⁹ Esta situação deveu-se, em parte, ao aparecimento de uma nova estirpe, designada NAP1/BI/027, que é altamente virulenta e capaz de produzir exotoxinas em grande quantidade.^{20,21} Pensa-se que o uso disseminado das fluoroquinolonas possa estar associado ao seu aparecimento e que a resistência às mesmas seja um fator de virulência importante.^{3,22} Em 2005, nos Países Baixos, foi detetada uma outra estirpe hipervirulenta, designada ribótipo 078, capaz de causar doença tão grave como a NAP1/BI/027, mas atingindo doentes mais jovens e sendo mais frequente na comunidade do que esta última.²³ Contudo, estudos recentes vieram questionar a importância dos ribótipos na gravidade da doença.²⁴

Em Portugal, a incidência da infeção por CD tem também vindo a aumentar.^{25,26} O uso disseminado de inibidores da bomba de

protões (IBP's) e a terapêutica antibiótica com uso crescente de carbapenemos podem ser alguns dos fatores associados a esta situação.²⁶

/ Fatores de risco

O principal fator de risco para o desenvolvimento de diarreia associada ao CD (DACD) é o uso de antibióticos, principalmente de clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas e penicilinas de espectro alargado.^{3,27,28} O uso de múltiplos antibióticos, a sua dose cumulativa e uma maior duração da terapêutica favorecem a infeção por CD.^{29,30} O uso de antibióticos profiláticos perioperatórios também foi associado ao desenvolvimento de DACD, pelo que o seu uso deve ser ponderado em caso de epidemias, em indivíduos vulneráveis.³¹ O risco de DACD é mais elevado no primeiro mês após o uso de antibiótico, mas mantém-se durante 3 meses.³²

Um estudo recente verificou que o uso de doxiciclina associada a ceftriaxone no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade reduziu o risco de DACD relativamente ao uso de outros antibióticos em associação com ceftriaxone.³³ Mais estudos serão necessários para confirmar esta observação.

Outros fatores identificados foram idade avançada, hospitalização prolongada, permanência em unidade de cuidados intensivos, presença de comorbilidades, procedimentos gastrointestinais não cirúrgicos, sonda nasogástrica, uso de antiácidos e IBP's e níveis séricos elevados de IL-8.^{28,29,34-37}

Contudo, a infeção por CD pode surgir na ausência destes fatores de risco, sobretudo nos casos adquiridos na comunidade.^{38,39} Esta observação coloca em causa a necessidade da toma prévia de antibioterapia para o aparecimento da infeção. O mecanismo fisiopatológico da doença nestas circunstâncias não está ainda totalmente estabelecido.

Os animais domésticos e a comida têm sido apontados como prováveis fontes de contaminação com CD na comunidade.⁴⁰

/ Manifestações Clínicas

O espectro das manifestações clínicas produzidas pelo CD é amplo.

Cerca de 20 a 50% dos doentes hospitalizados ou em unidades de cuidados continuados são portadores assintomáticos, sendo que 20% são infetados durante a permanência nestas instituições.⁴¹ Internamento nos últimos 2 meses e uso de quimioterapia, IBP's, bloqueadores H2 e de anticorpos contra a toxina B são fatores de risco para a colonização por CD.²⁸ O motivo pelo qual indivíduos expostos ao CD não desenvolvem doença é ainda desconhecido, podendo o estado imunológico do hospedeiro, como por exemplo o nível sérico de anticorpos antitoxina, desempenhar um papel importante.⁴² Apesar de não desenvolverem qualquer sintoma ou sinal da doença, são potenciais transmissores e reservatórios da

bactéria e a sua importância epidemiológica é elevada.⁴³ Aparentemente, têm menor risco de desenvolver DACD.^{44,45} A colonização por estirpe altamente resistente à clindamicina é uma exceção, pois está associada a um maior risco de desenvolvimento de DACD.¹⁴

Uma das manifestações clínicas mais comuns da doença é a diarreia associada ao CD.⁴⁶ Trata-se habitualmente de diarreia ligeira a moderada, raramente sanguinolenta, acompanhada de dor abdominal em cólica, de intensidade ligeira, nos quadrantes inferiores do abdómen. O quadro clínico inicia-se durante ou alguns dias após a toma de antibiótico, podendo, ocasionalmente, ter início até 10 semanas após o término dessa terapêutica.⁴⁷ Tipicamente, os sintomas regredem com a suspensão do antibiótico.⁴⁸ O exame endoscópico não revela alterações significativas.⁴⁹

Outra manifestação comum é a colite sem formação de pseudomembranas. Caracteriza-se pela presença de cerca de 10 a 15 dejeções aquosas diárias, por vezes com vestígios hemáticos, associadas a dor abdominal, anorexia, febre baixa e leucocitose. O exame físico evidencia um abdómen distendido, difusamente doloroso à palpação. O exame endoscópico releva eritema da mucosa ou colite difusa, sem pseudomembranas.⁴⁸

A colite pseudomembranosa diz respeito a uma forma de colite mais grave que a anterior, com diarreia mais profusa, por vezes sanguinolenta, febre elevada, leucocitose marcada e hipoalbuminemia, devido à perda entérica de proteínas. A colonoscopia mostra a presença de placas amareladas, elevadas, com cerca de 1-2 cm de diâmetro, resultantes da deposição de muco, proteínas séricas e células inflamatórias sobre as ulcerações da mucosa provocadas pela disrupção do citoesqueleto das células da mucosa do cólon – a estas placas, dá-se o nome de pseudomembranas. Estas podem ser visualizadas em tomografia computadorizada abdominal como espessamentos da mucosa do cólon.⁵⁰ Apesar de serem muito características da doença, foram já descritos outros microrganismos formadores de pseudomembranas.⁵¹

A colite fulminante é a forma mais grave do espectro da DACD e pode complicar-se com megacólon tóxico, perfuração intestinal e morte.⁵² As manifestações clínicas incluem dor abdominal intensa, diarreia, febre, distensão abdominal, hipovolémia, acidose láctica e leucocitose. A diarreia pode ser menos abundante, ou estar ausente, em doentes com ileus paralítico. A incidência desta forma de DACD parece estar a aumentar.⁵³

/ Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na história clínica combinada com:

- Testes laboratoriais que confirmem a presença das toxinas do CD e de CD produtor de toxinas nas fezes;
- Exames endoscópicos ou análise histopatológica que demonstrem a presença de pseudomembranas.^{19,54}

Os exames laboratoriais podem ser divididos em testes para:

- Produtos do CD (glutamato desidrogenase (GDH), ácidos gordos aromáticos, toxinas A e/ou B);
- Métodos de cultura para detecção de CD produtor de toxinas (ensaio de citotoxicidade por cultura de células, cultura toxicogénica);
- Genes do CD (PCR).⁵⁵

Apenas as fezes líquidas e semilíquidas devem ser utilizadas nos testes referidos.⁵⁶ Como as toxinas sofrem degradação à temperatura ambiente e podem ser indetetáveis 2 horas após a colheita, devem ser armazenadas a 4°C se se prever um tempo superior entre a colheita e o processamento.

O ensaio de citotoxicidade por cultura de células é considerado o "gold standard" na detecção de CD toxicogénico, sendo bastante sensível; contudo, é laborioso e requer cerca de 2 dias.⁵⁷

Como tal, a maioria dos laboratórios utiliza atualmente ensaios imunoenzimáticos (EIE). O EIE para a detecção de GDH (enzima produzida constitutivamente pelo CD) é muito sensível e o seu resultado está disponível em cerca de uma hora. Contudo, não permite distinguir o CD toxicogénico do não toxicogénico, pelo que deve ser combinado com outros testes.⁵⁸ O EIE para a pesquisa de toxinas A e B apresenta uma elevada especificidade (99%), mas é pouco sensível e apresenta uma taxa elevada de falsos negativos, o que coloca em causa a sua utilização de forma isolada, sobretudo quando a suspeição clínica é elevada.⁵⁹ Está disponível em poucas horas.

Os testes que utilizam a PCR em tempo real para detecção das toxinas A e B são altamente sensíveis e específicos, estando o seu resultado disponível em poucas horas.⁶⁰

Dadas as limitações dos métodos acima referidos, alguns algoritmos de diagnóstico em dois passos foram propostos até ao momento. A utilização de EIE para a GDH como teste de screening inicial, seguido de métodos de cultura nos casos positivos tem sido proposta.^{19,58,61} Outra alternativa é a utilização de métodos imunoenzimáticos ou testes moleculares como passo inicial e nos casos positivos realizar um deles, diferente do usado no primeiro passo. Nos casos em que o teste inicial é negativo, nenhum outro deve ser efetuado.⁵⁵ O uso isolado de métodos de PCR pode ser superior à abordagem em dois passos.⁶² Um estudo recente demonstrou que a presença de toxinas de CD nas fezes está associada a maior risco de mortalidade do que a positividade isolada da cultura toxicogénica, sugerindo que a pesquisa das toxinas de CD nas fezes deva ser sempre incluída nos algoritmos diagnósticos.⁶³

O diagnóstico endoscópico está indicado quando a suspeita clínica é elevada e os métodos laboratoriais são negativos, ou quando é necessário um diagnóstico urgente. A presença de pseudomembranas é altamente sugestiva do diagnóstico.

Contudo, nalguns casos, sobretudo na infeção recorrente, estas podem estar ausentes. Na suspeita de formas mais graves de DACD, a realização de exames endoscópicos deve ser cuidadosamente ponderada devido ao risco de perfuração.

A abordagem diagnóstica é semelhante na infeção inicial e na recorrência. Deve ter-se em consideração que os testes laboratoriais podem permanecer positivos durante 6 semanas em cerca de 50% dos doentes.⁶⁴

/ Diagnóstico Diferencial

Apesar de menos frequente, outros microrganismos podem ser responsáveis por episódios de diarreia associada aos antibióticos, como por exemplo o *Staphylococcus aureus*, a *Klebsiella oxytoca*, o *Clostridium perfringens* e a *Salmonella*.^{51,65-67}

Devem ainda ser consideradas causas não infecciosas de diarreia associada aos antibióticos, nomeadamente o uso dessa mesma terapêutica, capaz de provocar diarreia por mecanismos osmóticos. Nessa circunstância, os sintomas regredem com a suspensão do antibiótico, mas o diagnóstico diferencial pode ser difícil.

Outro diagnóstico a considerar é a síndrome do cólon irritável, que pode até desenvolver-se após uma infeção por CD, o que torna difícil distingui-la da recorrência da infeção.^{68,69} O fato de, tal como acima referido, alguns testes usados no diagnóstico de DACD permanecerem positivos após terapêutica bem-sucedida, deve ser tomado em especial atenção na diferenciação destas situações clínicas.

/ Terapêutica

O tratamento está indicado em indivíduos com clínica compatível e teste diagnóstico positivo, não tendo lugar em indivíduos assintomáticos.⁷⁰ A terapêutica empírica pode ser iniciada se a suspeita clínica for elevada. Uma resposta favorável ao tratamento é definida pela redução da frequência das dejeções ou pela melhoria da consistência das mesmas, em conjunto com melhoria laboratorial e radiológica.⁷¹

A pedra angular da terapêutica é a suspensão do antibiótico em causa, sempre que possível.⁷² Numa minoria de doentes esta atitude pode resolver os sintomas por completo.⁷² A alternativa pode ser a substituição por um antibiótico menos implicado no aparecimento de DACD. A manutenção da terapêutica antibiótica está associada a prolongamento das queixas e a recorrência.¹⁹

A terapêutica antibiótica dirigida ao CD deve ser baseada na gravidade da doença (Tabela I). Doentes com leucocitose superior ou igual a 15 G/L, com albuminemia inferior a 3 g/dL, ou com níveis de creatinina superiores a 1,5 vezes o valor pré-mórbido, devem ser considerados como portadores de doença grave.^{19,71} A presença de hipotensão, choque, ileus ou megacólon pressupõe

TABELA I - TERAPÊUTICA NA INFECÇÃO INICIAL

DOENÇA LIGEIRA A MODERADA
Metronidazol oral, 500 mg, 3 vezes por dia, durante 10 a 14 dias
DOENÇA GRAVE
Vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias
DOENÇA MUITO GRAVE OU COMPLICADA
Metronidazol, 500 mg e.v., 3 vezes por dia e vancomicina oral 500 mg a cada 6h durante 10 a 14 dias

doença muito grave ou complicada.¹⁹ Os critérios de gravidade não são consensuais e outros como a febre, tremores, elevação do lactato sérico, colite pseudomembranosa, distensão e espessamento cólico e ascite foram sugeridos.⁵⁴ Recentemente, foi proposto um score baseado em cinco variáveis (idade, antibioterapia sistêmica, leucócitos, albumina e temperatura – ATLAS) com o intuito de prever os doentes que melhor respondem à terapêutica, podendo identificar-se os mais graves aquando do diagnóstico.⁷³

Na DACD ligeira a moderada, a terapêutica de primeira linha é metronidazol oral, 500 mg, 3 vezes por dia, durante 10 a 14 dias.^{19,54,71} A eficácia desta terapêutica com na doença ligeira a moderada é semelhante à da vancomicina oral, mas é menos onerosa.⁷⁴ Teoricamente, apresenta menor risco de seleção de enterococos resistentes à vancomicina, apesar de estudos recentes terem contrariado essa observação.⁷⁵ A resposta ao tratamento com metronidazol pode ser tardia, ocorrendo apenas ao 3.º–5.º dia.⁷⁶

Na doença grave, a vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias, é o tratamento de eleição.^{19,54,71} Doses mais elevadas podem ser usadas, mas o seu benefício não está comprovado.⁶⁴

Na doença muito grave ou complicada, a terapêutica combinada com metronidazol, 500 mg e.v., 3 vezes por dia e vancomicina oral, 500 mg a cada 6h, parece ser a mais eficaz.^{19,54} A vancomicina oral pode ser substituída por administração através de enema, na dose de 500 mg em 100 cc de soro fisiológico, a cada 4 a 6 horas.⁵⁴

Doentes com megacólon tóxico, perfuração intestinal, colite necrotizante ou quadro séptico grave sem resposta à terapêutica médica devem ser considerados para cirurgia.⁷⁷

O uso de vasopressores, a alteração do estado de consciência, a idade avançada e uma maior duração da terapêutica médica correlacionam-se com uma maior mortalidade associada à colectomia.^{54,78} Consequentemente, esta deve ser ponderada precocemente.⁵⁴

Em todas as formas de DACD, os fármacos que interfiram com a motilidade intestinal devem ser suspensos.^{19,54,71}

Em 20% dos casos, ocorre recorrência dos sintomas após a terapêutica inicial.⁷⁹ A maioria acontece nas primeiras 3 semanas, sendo rara após os 2 meses.⁴⁶ Esta pode dever-se a recidiva ou reinfeção por uma outra estirpe, sendo que a primeira é mais frequente.⁸⁰ A recorrência é definida pelo reaparecimento da diarreia associada ao CD nas primeiras 8 semanas após o episódio anterior em doentes que apresentaram resolução das queixas.⁸¹ Habitualmente as manifestações clínicas são mais graves do que na apresentação inicial.⁷⁹ O número de episódios prévios de DACD, a infeção na primavera, a exposição a outros antibióticos durante o tratamento e o sexo feminino são alguns dos fatores de risco para recorrência.⁷⁹ A produção mais elevada de anticorpos antitoxina A no episódio inicial de DACD associou-se a menor recorrência.⁸²

Contudo, visto que um ensaio de toxina positivo não exclui a presença de um portador assintomático, outras causas de diarreia devem ser excluídas, tal como acima referido.

Se a recorrência for ligeira, deve ser considerada uma estratégia conservadora (Tabela II). Na recorrência ligeira a moderada, pode optar-se por tratamento com metronidazol oral, 500 mg 3 vezes por dia.¹⁹ Na recorrência grave, recomenda-se a administração de vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas.¹⁹ Estas indicações são independentes do antibiótico utilizado no episódio inicial.

Outra terapêutica a considerar na recorrência é a fidaxomicina oral, 200 mg 2 vezes por dia, durante 10 dias. Trata-se de um antibiótico macrocíclico que, ao contrário do metronidazol e da vancomicina, é bactericida.⁸³ Esta terapêutica mostrou ser superior à vancomicina em termos de recorrência nas estirpes não NAP1.^{84,85}

A estratégia terapêutica nas recidivas subsequentes não está bem definida. O esquema mais aceite utiliza a vancomicina num regime de pulsos, em doses variáveis.^{19,86,87} Um dos regimes propostos pressupõe o tratamento habitual com vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias, seguido de 125 mg 2 vezes por dia, durante uma semana, 125 mg por dia na semana seguinte e

TABELA II - TERAPÊUTICA NA RECORRÊNCIA

RECORRÊNCIA LIGEIRA A MODERADA

Estratégia conservadora
Metronidazol oral, 500 mg, 3 vezes por dia

RECORRÊNCIA GRAVE

Vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas
Fidaxomicina oral, 200 mg 2 vezes por dia

RECORRÊNCIAS SUBSEQUENTES

Vancomicina oral, 125 mg a cada 6 horas, durante 10 a 14 dias, seguido de 125 mg 2 vezes por dia, durante uma semana, 125 mg por dia na semana seguinte e depois 125 mg a cada 2-3 dias, durante 2 a 8 semanas
Fidaxomicina oral, 200 mg 2 vezes por dia
Rifaximina, 400 mg 2 vezes por dia, durante 2 semanas, após um curso de vancomicina oral
Transplante de fezes
Anticorpos monoclonais

depois 125 mg a cada 2-3 dias, durante 2 a 8 semanas, na tentativa de eliminar todas as formas esporuladas presentes no organismo.¹⁹ A terapêutica com fidaxomicina é também uma opção nas recidivas subsequentes.⁷¹ Outra estratégia proposta é o uso de rifaximina, 400 mg 2 vezes por dia, durante 2 semanas, após um curso de vancomicina oral.⁸⁸ O metronidazol não deve ser utilizado após a primeira recorrência devido à sua neurotoxicidade.⁸⁹

Outra alternativa na recorrência é o transplante de fezes, capaz de restaurar a flora do cólon.^{90,91} Esta terapêutica tem sido usada nos doentes com doença grave e recorrente, quando ocorre falência da terapêutica convencional. Vários estudos têm demonstrado a eficácia desta técnica nos doentes acima referidos.⁹¹⁻⁹³ Contudo,

são poucos os estudos randomizados e controlados e a sua recomendação à luz da evidência atual carece de maior sustentação.⁹⁴ A administração das fezes pode ser efetuada por enema, através de sonda nasogástrica, colonoscópio, ou por via oral.^{91,93,95,96}

O uso de anticorpos monoclonais contra as toxinas A e/ou B do CD em conjunto com a terapêutica antibiótica *standard* encontra-se em estudo. Resultados preliminares sugerem uma diminuição da recorrência da DACD.⁹⁷

O uso de probióticos na prevenção ou tratamento da DACD não está estabelecido e é controverso, pelo que não está recomendado.⁹⁸⁻¹⁰¹ Além disso, foram descritos casos de fungemia em doentes imunocomprometidos.^{102,103}

/ Bibliografia

1. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. The American journal of gastroenterology 2013;108:177-85.
2. Nord CE, Kager L, Heimdahl A. Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. The American journal of medicine 1984;76:99-106.
3. Pepin J, Saheb N, Coulombe M, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254-60.

4. Just I, Selzer J, Wilm M, von Eichel-Streiber C, Mann M, Aktories K. Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. Nature 1995;375:500-3.
5. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. Gut and liver 2014;8:1-6.
6. Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. PLoS pathogens 2009;5:e1000626.
7. Akerlund T, Svenungsson B, Lagergren A, Burman LG. Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with *Clostridium*

- difficile*-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin yields in vitro of corresponding isolates. Journal of clinical microbiology 2006;44:353-8.
8. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. Nature 2009;458:1176-9.
9. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. The Journal of clinical investigation 1995;95:2004-11.
10. McFarland LV, Elmer GW, Stamm WE, Mulligan ME. Correlation of immunoblot type, enterotoxin production, and cytotoxin production with clinical

manifestations of *Clostridium difficile* infection in a cohort of hospitalized patients. *Infection and immunity* 1991;59:2456-62.

11. Hall I, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935;49:390.

12. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Annals of internal medicine* 2006;145:758-64.

13. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978;75:778-82.

14. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *The New England journal of medicine* 1999;341:1645-51.

15. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infection control and hospital epidemiology* 2005;26:273-80.

16. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2004;171:466-72.

17. Correia L, Monteiro R, Alfaro T, Simão A, Carvalho A, Nascimento Costa J. Doença associada ao *Clostridium difficile* - aumento dramático da incidência em doentes internados. *Rev Port Med Int* 2012;19:61-8.

18. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2006;12 Suppl 6:2-18.

19. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology* 2010;31:431-55.

20. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-84.

21. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine* 2005;353:2433-41.

22. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *The New England journal of medicine* 2005;353:2442-9.

23. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. 2008;47:1162-70.

24. Walk S, Micic D, Jain R, et al. *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis* 2012;55:1661-8.

25. Bispo M. Aumento alarmante da incidência da diarreia associada ao *Clostridium difficile* em Portugal. *GE J Port Gastrenterol* 2012;2012:276-7.

26. Silva J, Veloso N, Godinho R, et al. Diarreia associada ao *Clostridium difficile* - Casuística de 8 anos *GE J Port Gastrenterol* 2012;19:284-9.

27. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003;51:1339-50.

28. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *The New England journal of medicine* 2011;365:1693-703.

29. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *The Journal of hospital infection* 1998;40:1-15.

30. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:42-8.

31. Carignan A, Allard C, Pepin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 2008;46:1838-43.

32. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67:742-8.

33. Doernberg SB, Winston LG, Deck DH, Chambers HF. Does doxycycline protect against development of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 2012;55:615-20.

34. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea.

Infection control and hospital epidemiology 2002;23:653-9.

35. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *Jama* 2005;294:2989-95.

36. Jiang ZD, DuPont HL, Garey K, et al. A common polymorphism in the interleukin 8 gene promoter is associated with *Clostridium difficile* diarrhea. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1112-6.

37. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA internal medicine* 2015;175:784-91.

38. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk-four states. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(47):1201-5.

39. Centers for Disease C, Prevention. Surveillance for community-associated *Clostridium difficile*--Connecticut, 2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2008;57:340-3.

40. Gould LH, Limbago B. *Clostridium difficile* in food and domestic animals: a new foodborne pathogen? *Clin Infect Dis* 2010;51:577-82.

41. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *The New England journal of medicine* 1989;320:204-10.

42. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *The New England journal of medicine* 2000;342:390-7.

43. Riggs M, Sethi A, Zabarsky T, Eckstein E, Jump R, Donskey C. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45:992-8.

44. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998;351:633-6.

45. Samore MH, DeGirolami PC, Tluczo A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994;18:181-7.

46. Kachrimanidou M, Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. *Critical reviews in microbiology* 2011;37:178-87.

47. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *The Medical clinics of North America* 1982;66:655-64.

48. Farrell RJ, LaMont JT. Pathogenesis and clinical manifestations of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Current topics in microbiology and immunology* 2000;250:109-25.
49. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2006;73:187-97.
50. Ash L, Baker ME, O'Malley CM, Jr., Gordon SM, Delaney CP, Obuchowski NA. Colonic abnormalities on CT in adult hospitalized patients with *Clostridium difficile* colitis: prevalence and significance of findings. *AJR American journal of roentgenology* 2006;186:1393-400.
51. Hovius SE, Rietra PJ. *Salmonella* colitis clinically presenting as a pseudomembranous colitis. *The Netherlands journal of surgery* 1982;34:81-2.
52. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Diseases of the colon and rectum* 1995;38:350-4.
53. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Annals of surgery* 2002;235:363-72.
54. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009;15:1067-79.
55. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009;15:1053-66.
56. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J, Jr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infection control and hospital epidemiology* 1995;16:459-77.
57. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. The American journal of gastroenterology* 1997;92:739-50.
58. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, Borek AP, Hargrove JT, Carroll KC. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *Journal of clinical microbiology* 2006;44:1145-9.
59. Swindells J, Brenwald N, Reading N, Oppenheim B. Evaluation of diagnostic tests for *Clostridium difficile* infection. *Journal of clinical microbiology* 2010;48:606-8.
60. Belanger SD, Boissinot M, Clairoux N, Picard FJ, Bergeron MG. Rapid detection of *Clostridium difficile* in feces by real-time PCR. *Journal of clinical microbiology* 2003;41:730-4.
61. Reller ME, Lema CA, Perl TM, et al. Yield of stool culture with isolate toxin testing versus a two-step algorithm including stool toxin testing for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *Journal of clinical microbiology* 2007;45:3601-5.
62. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. *Journal of clinical microbiology* 2010;48:889-93.
63. Planche TD, Davies KA, Coen PG, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *The Lancet Infectious diseases* 2013;13:936-45.
64. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *The American journal of medicine* 1989;86:15-9.
65. Gravet A, Rondeau M, Harf-Monteil C, et al. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-lukD. *Journal of clinical microbiology* 1999;37:4012-9.
66. Hogenauer C, Langner C, Beubler E, et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *The New England journal of medicine* 2006;355:2418-26.
67. Sparks SG, Carman RJ, Sarker MR, McClane BA. Genotyping of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* fecal isolates associated with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America. *Journal of clinical microbiology* 2001;39:883-8.
68. Piche T, Vanbiervliet G, Pipau FG, et al. Low risk of irritable bowel syndrome after *Clostridium difficile* infection. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2007;21:727-31.
69. Sethi S, Garey KW, Arora V, et al. Increased rate of irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders after *Clostridium difficile* infection. *The Journal of hospital infection* 2011;77:172-3.
70. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007;CD004610.
71. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014;20 Suppl 2:1-26.
72. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *The Lancet Infectious diseases* 2005;5:549-57.
73. Miller MA, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC infectious diseases* 2013;13:148.
74. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
75. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008;52:2403-6.
76. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1995;36:673-9.
77. Miller MA. Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 2:S122-8.
78. Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, Baril DT, Ozao JJ, Divino CM. Predictors of mortality after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Archives of surgery* 2008;143:150-4; discussion 5.
79. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997;24:324-33.
80. Kamboj M, Khosa P, Kaltsas A, Babady NE, Son C, Sepkowitz KA. Relapse versus reinfection: surveillance of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:1003-6.
81. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The*

- American journal of gastroenterology 2013;108:478-98; quiz 99.
82. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
 83. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012;54:568-74.
 84. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S154-61.
 85. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *The New England journal of medicine* 2011;364:422-31.
 86. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758-64.
 87. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:1769-75.
 88. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007;44:846-8.
 89. Kapoor K, Chandra M, Nag D, Paliwal JK, Gupta RC, Saxena RC. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *International journal of clinical pharmacology research* 1999;19:83-8.
 90. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *Journal of clinical gastroenterology* 2010;44:567-70.
 91. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Annals of internal medicine* 2008;148:632-3.
 92. Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *The American journal of gastroenterology* 2000;95:3283-5.
 93. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *Journal of clinical gastroenterology* 2010;44:562-6.
 94. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Annals of internal medicine* 2015;162:630-8.
 95. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36:580-5.
 96. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Jama* 2014;312:1772-8.
 97. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *The New England journal of medicine* 2010;362:197-205.
 98. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249-57.
 99. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012;157:878-88.
 100. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2012;307:1959-69.
 101. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD004611.
 102. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005;40:1625-34.
 103. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *The American journal of medicine* 1998;105:71-2.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pode-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/pv/page.seram.frontoffice.seramhomepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

▼NOME DO MEDICAMENTO Triumeq **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA, FORMA FARMACÊUTICA** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg. Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado pelo VIH, independentemente da sua origem étnica. O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Deve ser prescrito por um médico experiente no controlo da infeção pelo VIH. *Adultos e adolescentes (>40 kg):* Um comprimido 1x/dia. Não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso <40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. O médico deverá consultar os respetivos RCMs. *Doses esquecidas:* Caso o doente se esqueça de tomar uma dose, deve-a tomar o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual. *Idosos (> 65 anos):* Os dados disponíveis são limitados. Não existe evidência de que requeriam uma dose diferente dos doentes adultos jovens. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido às alterações associadas com a idade, tais como a diminuição na função renal e alterações dos parâmetros hematológicos. *Compromisso renal:* Não se recomenda a utilização em doentes com ClCr < 50 ml/min. *Compromisso hepático:* Pode ser necessária uma redução da dose de abacavir em doentes com compromisso hepático ligeiro (grau A de Child-Pugh). Uma vez que não é possível uma redução da dose com Triumeq, devem ser utilizadas formulações separadas de dolutegravir, abacavir e lamivudina. Não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado e grave. *População pediátrica:* Não existem dados disponíveis. *Modo de administração:* Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes. Administração concomitante com dofetilida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Transmissão do VIH: Embora uma supressão vírica eficaz com TAR tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. Reações de hipersensibilidade: Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade, e partilham algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multisistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Triumeq é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratados de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificados reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo. O estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica. Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir. **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina. Após interromper o tratamento devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Triumeq ou qualquer outro medicamento contendo abacavir ou dolutegravir não pode nunca ser reiniciado**. Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o reinício de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade antes de interromperem abacavir; e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir). A fim de evitar a reiniciação de abacavir e dolutegravir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados. *Descrição clínica das reações de hipersensibilidade* Notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves. As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**. Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sinais e sintomas observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir incluíram sintomas respiratórios, gastrointestinais ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral. Esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite**. Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser potencialmente fatais**. Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir. Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir. Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada. **Peso e parâmetros metabólicos:** Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado. *Doença hepática:* A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática subjacente significativa. Não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anormalias da função hepática durante a TAR e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar um agravamento da doença hepática nestes doentes, terá de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento. *Doentes com hepatite B ou C crónica:* Risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar o RCM para estes medicamentos. Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfectados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento. Caso Triumeq seja interrompido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite. Como o abacavir e a ribavirina partilham as mesmas vias de fosforilação, foi postulada uma possível interação intracelular entre estes dois medicamentos, que pode levar a uma redução dos metabolitos fosforilados intracelulares da ribavirina e, como potencial consequência, a uma possibilidade de reduzida resposta virológica sustentada para a hepatite C em doentes coinfectados com VHC e tra-

dados com peguinterferão mais ribavirina. Alguns dados sugerem que doentes coinfectados com VIH/VHC e a receber TAR contendo abacavir podem estar em risco de uma taxa de resposta inferior à terapêutica com peguinterferão/ribavirina. Recomenda-se precaução quando medicamentos contendo abacavir e ribavirina são administrados concomitantemente. **Síndrome de Reativação Imunológica:** Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da TAR, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TAR. Exemplos relevantes: retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais, pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com infeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com infeção por hepatite B e/ou C. **Disfunção mitocondrial:** Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos demonstraram causar lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos. Os principais acontecimentos adversos notificados são afecções hematológicas (anemia, neutropenia), doenças metabólicas (hiperliposemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificados algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se as afecções neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais e sintomas relevantes, deve ser investigado quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de TAR em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. **Enfarte do miocárdio:** Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de TAR. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). **Osteonecrose:** Notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a TAR, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de álcool, imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos. **Infeções oportunistas:** Triumeq não é uma cura para a infeção pelo VIH, pelo que os doentes podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH. **Resistência ao medicamento:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase. **Interações medicamentosas:** Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg 2x/dia quando administrado concomitantemente com etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, rilpivirina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e ervã de S. João, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes a tomar estes medicamentos. Triumeq não deve ser administrado concomitantemente com antídotos contendo cátiões polivalentes. Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes agentes e após tomar suplementos de cálcio ou de ferro. Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estádio 3 da depuração da creatinina [CrCl] 45–59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada. A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada. Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%). Muitas das reações adversas listadas ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Os doentes com qualquer um destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para a presença desta hipersensibilidade. Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** *Pouco frequentes:* neutropenia, anemia, trombocitopenia *Muito raras:* Aplasia pura dos glóbulos vermelhos **Doenças do sistema imunitário:** *Frequentes:* hipersensibilidade *Pouco frequentes:* síndrome de reconstituição imunológica **Doenças do metabolismo e da nutrição:** *Frequentes:* anorexia *Pouco frequentes:* hipertrigliceridemia, hiperlipidemia *Muito raras:* acidose láctica **Perturbações do foro psiquiátrico:** *Muito frequentes:* insónia *Frequentes:* sonhos anormais, depressão, pesadelos, perturbação do sono *Pouco frequentes:* ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica) **Doenças do sistema nervoso:** *Muito frequentes:* cefaleia *Frequentes:* tonturas, sonolência, letargia *Muito raras:* neuropatia periférica, parestesia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** *Frequentes:* tosse, sintomas nasais **Doenças gastrointestinais:** *Muito frequentes:* náuseas, diarreia *Frequentes:* vômitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia *Raras:* pancreatite **Afecções hepatobiliares:** *Pouco frequentes:* hepatite **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** *Frequentes:* erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raras:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** *Frequentes:* artralgia, afecções musculares *Raras:* rabdomiólise **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** *Muito frequentes:* fadiga *Frequentes:* astenia, febre, mal-estar geral **Exames complementares de diagnóstico:** *Frequentes:* Aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST *Raras:* aumentos da amilase. **Hipersensibilidade ao abacavir** Ver acima. Os sinais e sintomas que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito. **Pele** **Erupção cutânea** (normalmente maculopapular ou urticariana) *Trato gastrointestinal* **Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração na boca *Trato respiratório* **Dispneia, tosse**, garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória *Diversas* **Febre, letargia, mal-estar geral**, edema, linfadenopatias, hipotensão, conjuntivite, anafixia *Neurológicas/Psiquiátricas* **Cefaleia**, parestesia *Hematológicas* Linfopenia *Fígado/pâncreas* **Aumento dos testes da função hepática**, hepatite, insuficiência hepática *Musculoesqueléticas* **Mialgia**, raramente mióiose, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase *Urologia* Aumento da creatinina, insuficiência renal. **Alterações nos parâmetros químicos laboratoriais** Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 96 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Foram também notificados aumentos assintomáticos na CPK principalmente em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir. **População pediátrica** Não existem dados sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. **TITULAR DA AIM** Viiv Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW9 9GS, Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** janeiro de 2016. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM.

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da Viiv Healthcare – Telf: +351 21 094 08 01.

Sujeito ao regime de avaliação prévia.



força intrínseca

A única combinação de dose fixa baseada em dolutegravir

No estudo SINGLE, em doentes infetados pelo VIH-1 não sujeitos a tratamento antirretroviral prévio, às 48, 96 e 144 semanas, Triumeq^{®†} demonstrou:

- Eficácia estatisticamente superior a EFV/TDF/FTC¹⁻³;
- Menor taxa de descontinuações devido a acontecimentos adversos vs. EFV/TDF/FTC¹⁻³;
- Ausência de mutações de resistência aos INIs e INTRs¹⁻³.

Triumeq[®] é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infetados com o VIH com idade superior a 12 anos e que pesem pelo menos 40 kg.²

Antes de prescrever Triumeq[®] deve ser realizado o teste de deteção do alelo HLA-B*5701. Triumeq[®] não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701.²

Na Europa, EFV/TDF/FTC não está indicado para utilização inicial em doentes não sujeitos a tratamento antirretroviral prévio.⁴

[†]Nos estudos que suportam a utilização de Triumeq[®] foi utilizada a combinação de DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg. Foi demonstrada a bioequivalência.²

EFV/TDF/FTC - efavirenz/tenofovir/emtricitabina
INIs - inibidores da integrase
INTRs - inibidores nucleósidos da transcriptase reversa
DTG - dolutegravir
ABC - abacavir
3TC - lamivudina



VIIHV HEALTHCARE, Unipessoal Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges n.º 3
Arquiparque-Mirafleres 1495-131 Algés, Portugal
NIPC-509117961

Referências:

1. Walmsley S, et al. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818.
2. Resumo das características do medicamento Triumeq[®] - janeiro 2016.
3. Walmsley S, et al. *JAIDS*. 2015;70(5):515-519.
4. Resumo das características do medicamento Atripla[®] - agosto 2015.

PRT/TRIM/0005/15(1)a Data de preparação: fevereiro 2016.