

## O que há de novo?

### Fidaxomicina para tratamento de infecção por *Clostridium difficile*

A infecção por *Clostridium difficile* é uma doença decorrente do comprometimento da microbiota fisiológica do cólon, geralmente em razão do uso de antimicrobianos de amplo espectro, sobretudo em pacientes hospitalizados<sup>1</sup>. *Clostridium difficile* é um bacilo Gram-positivo não invasivo, produtor das toxinas A e B causadoras da doença. A infecção pode ser assintomática, ou pode apresentar diarreia branda, colite ou colite pseudomembranosa<sup>1,2</sup>. A transmissão se dá pela via fecal-oral, por meio do depósito de esporos da bactéria sobre superfícies do ambiente hospitalar ou nas mãos dos profissionais da saúde<sup>2</sup>.

Os principais fatores de risco para infecção por *C. difficile* são o tempo de hospitalização, idade superior a 64 anos, gravidade da doença subjacente, cirurgia gastrointestinal, uso de termômetros retais, alimentação enteral, uso prévio de supressores do ácido gástrico, antimicrobianos ou antineoplásicos<sup>3</sup>.

Evitar o uso indevido de antibacterianos e dar preferência aos de espectro mais estreito possível são medidas importantes para prevenir o surgimento da doença; além disso, recomenda-se prudência no uso de outros medicamentos, como os inibidores da bomba de prótons e anti-inflamatórios não esteroides<sup>4</sup>.

Uma nova cepa de *C. difficile*, NAP1/BI/O27, parece aumentar a incidência da infecção em razão de sua maior capacidade de produzir toxinas A e B (16 a 23 vezes mais), por produzir uma terceira toxina (toxina binária CDT), e pelo elevado nível de resistência às fluoroquinolonas<sup>1</sup>.

O diagnóstico da infecção por *C. difficile* deve se basear em uma combinação de achados clínicos e laboratoriais, o que inclui: (1) a presença de diarreia, com pelo menos três evacuações não moldadas, a cada 24 horas, por pelo menos 2 dias, sem outra causa aparente; (2) teste positivo nas fezes para a presença de *C. difficile* toxigênico, ou de suas toxinas, ou colite pseudomembranosa em achados colonoscópicos ou histopatológicos<sup>1-3,5</sup>.

A infecção pode ser classificada em leve, moderada ou grave, de acordo a apresentação dos sinais e sintomas. A diarreia consiste na manifestação clínica mais comum, com fezes aquosas ou não formadas, mucoides, com odor característico e não são visivelmente sanguinolentas. Outros sinais e sintomas são febre, dor abdominal e em 50% dos casos ocorre leucocitose<sup>1-3</sup>.

Pacientes com infecção por *C. difficile* grave podem desenvolver obstrução do cólon ou dilatação tóxica e apresentam dor e distensão abdominal, mas com mínima ou nenhuma diarreia. As complicações incluem desidratação, distúrbios eletrolíticos, hipalbuminemia, megacólon tóxico, perfuração intestinal, hipotensão, disfunção renal, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse e morte<sup>3</sup>. Embora a letalidade atribuível à infecção por *C. difficile* seja baixa (menos de 2% dos casos), o prolongamento do período de internação e os atribuíveis custos adicionais são preocupantes para os sistemas de saúde<sup>3</sup>.

A simples interrupção de qualquer agente antimicrobiano pode resolver até cerca de 25% dos casos; por isso, quando possível,

constitui a primeira etapa do tratamento da infecção<sup>5</sup>. Além disso, recomenda-se hidratar bem o paciente e evitar o uso de agentes antiperistálticos e opiáceos, os quais podem mascarar os sinais e sintomas e agravar a doença<sup>5</sup>. Metronidazol e vancomicina, por via oral, são as principais opções de tratamento para infecção moderada e grave<sup>1,2,6</sup>. Segundo revisão sistemática<sup>6</sup>, metronidazol, vancomicina e fidaxomicina são eficazes para cura inicial e nenhum deles é claramente superior para este desfecho.

Fidaxomicina é um antibacteriano macrolídeo ativo contra *C. difficile*, incluindo a cepa NAP1/BI/027, mas com baixa influência sobre outras espécies da microbiota intestinal. Alcança concentrações elevadas nas fezes, com mínima absorção sistêmica<sup>7</sup>.

Dois ensaios clínicos randomizados, OPT-80-003 (n = 629)<sup>8</sup> e OPT-80-004 (n = 535)<sup>9</sup>, duplo-cegos, multicêntricos, com protocolos idênticos e patrocinados pela Optimer Pharmaceuticals, tiveram como objetivo demonstrar a não inferioridade de fidaxomicina (VO, 200 mg, a cada 12 horas, alternadas com duas doses de placebo, por 10 dias) em comparação à vancomicina (VO, 125 mg, a cada 6 horas, por 10 dias). Os pacientes foram monitorados, diariamente, durante os 10 dias de tratamento, e seguidos por mais trinta dias após o término deste (total de 40 dias). Em ambos os estudos, os pacientes foram elegíveis se tivessem idade a partir de 16 anos, com infecção por *C. difficile* [neste estudo, definida como diarreia com mais de três evacuações com fezes não moldadas nas 24 horas anteriores à randomização, e detecção de toxinas do *C. difficile* (A, B, ou ambas) nas fezes]. Os pacientes poderiam ter sido tratados com vancomicina ou metronidazol, por até 24 horas, antes da randomização. Foram excluídos os pacientes tratados com outros antimicrobianos, com doença fulminante (ex.: megacólon tóxico), com doença inflamatória intestinal, com mais de um episódio de infecção por *C. difficile* nos últimos três meses, ou tratados anteriormente com fidaxomicina<sup>7-9</sup>.

Cura clínica (desfecho primário) foi considerada nos casos de resolução da diarreia

(máximo de três evacuações não moldadas, a cada 24 horas, por dois dias consecutivos), mantida durante e até dois dias após o tratamento de 10 dias, sem necessidade de novo tratamento. A confirmação deste desfecho se deu ao final do tratamento ou na ocasião da saída prematura do estudo, analisado por intenção de tratamento modificado (mITT, incluindo todos os pacientes que tomaram pelo menos uma dose do medicamento) e por protocolo (PP, considerando todos os pacientes que cumpriram o tratamento por pelo menos três dias - para falhas, ou pelo menos oito dias - para curas). Foi adotada a diferença de 10% de eficácia entre os tratamentos como limite para se estabelecer a não inferioridade. Os desfechos secundários para eficácia foram recorrência da infecção por *C. difficile* e cura global. Nas análises estatísticas, todos os abandonos e mortes foram considerados falha terapêutica (insucesso)<sup>7-9</sup>. Falha clínica foi definida como a persistência da diarreia, a necessidade de terapia adicional, ou ambas<sup>7-9</sup>.

Cerca de 35% dos pacientes incluídos nos estudos estavam infectados com a cepa NAP1/BI/027 do *C. difficile*. O índice de abandonos e perdas foi elevado em ambos os estudos (acima de 30%)<sup>8,9</sup>.

No primeiro estudo<sup>8</sup> não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos, com relação ao desfecho primário - cura clínica (mITT p = 0,457), confirmando a não inferioridade; por outro lado, a fidaxomicina apresentou eficácia superior para os desfechos secundários - recorrência [mITT risco relativo (RR) 0,61 (intervalo de confiança de 95%: 0,43-0,87); NNT 10 (6-34)] e cura global [mITT RR 0,71 (0,55-0,91); NNT 9 (6-33)]. As mesmas tendências foram demonstradas nos resultados do segundo estudo<sup>9</sup>, com relação a não inferioridade para o desfecho primário (mITT p = 0,857) e quanto à maior eficácia para os desfechos secundários - recorrência [mITT RR 0,47 (0,31-0,71); NNT 7 (5-15)] e cura global [mITT RR 0,64 (0,49-0,84); NNT 7 (5-19)]. Todavia nenhum dos estudos, nem a meta-análise de seus resultados, foram capazes de demonstrar diferença estatisticamente significativa, para os

desfechos secundários de eficácia, quando se considerou apenas pacientes com a cepa NAP1/BI/027<sup>7-9</sup>.

Segundo tabela relativa ao primeiro estudo, publicada como suplemento<sup>8</sup>, fidaxomicina relacionou-se à menor incidência de calafrios (0,3% *versus* 2,8%;  $p = 0,04$ ), e maior incidência de tontura (4% *versus* 1,2%;  $p = 0,04$ ), exantema - *rash* (3,0% *versus* 0,6%;  $p = 0,03$ ) e anormalidades em testes laboratoriais (4,7% *versus* 1,2%;  $p = 0,01$ ) do que vancomicina. No segundo estudo<sup>9</sup> e na meta-análise<sup>7</sup>, os efeitos adversos não foram descritos de forma detalhada e não foi obtida diferença significativa entre os fármacos neste aspecto.

Em recente análise de segurança pós-registro de fidaxomicina, a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) identificou 12 relatos de reações alérgicas, incluindo dispneia, angioedema, exantema; a maioria dos casos (9/12) foi resolvida com a interrupção do tratamento. Em oito dos casos, os pacientes tomavam apenas fidaxomicina e dois deles tiveram reexposição. Três dos doze casos tinham história de alergia a macrolídeos<sup>10</sup>.

Segundo a literatura consultada, a ocorrência de três ou mais evacuações com fezes não moldadas, em 24 horas, é um dos sinais sugestivos para o diagnóstico de infecção por *C. difficile*; contudo, nos estudos aqui analisados, foram considerados doentes apenas os indivíduos que apresentaram mais de três evacuações em 24 horas, o que pode gerar falsos negativos.

Por fim, fidaxomicina pode se tornar um antibacteriano útil no tratamento da infecção por *C. difficile*, porém, ainda são necessários estudos comparativos com metronidazol, que é considerado a primeira escolha. Maior período de seguimento nos estudos após o tratamento, entre dois e três meses, seria

importante para confirmar a redução de recidivas e a cura global. Até que tais estudos estejam disponíveis, fidaxomicina deve ser reservada aos pacientes que não respondam ou não sejam tolerantes ao tratamento com metronidazol e vancomicina.

### Referências bibliográficas

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 18 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.
2. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2013; 108:478-498; doi: 10.1038/ajg.2013.4; published online 26 February 2013.
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):431-455.
4. McFarlane M, Hajkovicz K. Controlling *Clostridium difficile*. Aust Prescr 2013; 36: 121-4.
5. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Antimicrobial Therapy of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. Med Clin N Am 90 (2006); 1141-63. doi:10.1016/j.mcna.2006.07.011.
6. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, et al. Comparative Effectiveness of *Clostridium difficile* Treatments: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2011; 155(12): 839-47.
7. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials. Clinical Infectious Diseases 2012; 55(S2): S93-103. DOI: 10.1093/cid/cis499.
8. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011; 364(5): 422-31.
9. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet 2012; 12: 281-9.
10. Iarikov DE, Alexander J, Nambiar S. Hypersensitivity Reactions Associated With Fidaxomicin Use. Clinical Infectious Diseases 2014;58 (4):537-9.