

# Doença associada à infecção pelo *Clostridioides difficile*. Atualização

## Disease associated with *Clostridioides difficile* infection. Update

### Nelson Gonçalves Pereira

Professor associado III, UFRJ, aposentado, Infectologia.  
Professor das Disciplinas de Infectologia da UNESA e da FTESM

### Claudio Querido Fortes

Professor Associado III de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) da UFRJ  
Professor titular de DIP da UNESA. Doutor em DIP pela UFRJ

### Raquel Aitken Soares Mueller

Professora da UNESA, Disciplina de Infectologia  
Infectologista Pediátrica pelo IPPMG-UFRJ  
Especialização em imunizações e saúde dos viajantes pela FIOCRUZ

Correspondência

### Nelson Gonçalves Pereira

Rua Santa Luzia 206, Centro (Enfermaria 18)  
Rio de Janeiro - RJ CEP 20020-022  
E-mail: nelsongpereira@hotmail.com

### RESUMO

Os autores relatam o crescente aumento da diarreia pelo *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*) como causa de diarreia relacionada aos cuidados de saúde e na comunidade, incluindo o grupo pediátrico. São revisados os principais dados da sua microbiologia, destacando a produção de toxinas e a descrição da cepa NAP1/B1/027. As principais informações sobre a sua epidemiologia são analisadas, ressaltando a pobreza de publicações sobre o tema no Brasil. São abordadas as suas formas de transmissão e os fatores de risco presentes nos pacientes que são por ela acometidos, com ênfase no uso de antibióticos. Os mecanismos patogênicos são apresentados, inclusive o papel das toxinas A, B e binária. O quadro clínico é apresentado englobando as formas assintomáticas, os portadores, os casos leves e os moderados, os graves, os graves complicados e as formas recorrentes. Os principais métodos para o seu diagnóstico laboratorial são revistos, destacando aqueles mais usados na prática clínica, entre eles a coprocultura, a cultura toxinogênica, o teste de neutralização da citotoxicidade, pesquisa da GDH, das toxinas A e B e o PCR. No tratamento os autores abordam as principais medidas gerais e as inespecíficas e os esquemas mais usados para tratar as formas leves e moderadas, as formas graves, as graves complicadas e as recorrentes, priorizando os medicamentos disponíveis no Brasil, particularmente a vancomicina e o metronidazol, mas também abordando os principais avanços no seu tratamento disponíveis na literatura. Terminam citando as principais medidas disponíveis para a sua prevenção.

**Palavras-chave:** *Clostridioides difficile*; Diarreia associada aos antibióticos; Colite pseudomembranosa

### ABSTRACT

The authors report a large increase in the number of cases of *Clostridioides difficile* infection, a major cause of healthcare associated diarrhea, and is increasingly present in the community, including the pediatric group. The main data on its microbiology are reviewed, emphasizing the importance of toxins and the description of the NAP1/B1/027 strain. Epidemiological data are analyzed, calling attention to the small number of publications about this issue in Brazil. Its forms of transmission and the risk factors present in patients who are affected by it are discussed, with emphasis on the use of antibiotics. Pathogenic mechanisms are presented including the role of toxins A, B and binary. The clinical picture is presented encompassing asymptomatic forms, carriers, mild and moderate cases, severe, severe complicated and recurrent forms. The main methods for its laboratory diagnosis are reviewed, highlighting those most used in clinical practice, including coproculture, toxinogenic culture, the cytotoxicity neutralization test, investigation of GDH, toxins A and B and PCR. In treatment, the authors address the main general and nonspecific measures and the most used regimens to treat mild and moderate forms, severe forms, severe complicated and recurrent forms, prioritizing the drugs available in Brazil, particularly vancomycin and metronidazole, but also addressing the main advances in its treatment available in the literature. They end by citing the main measures available for its prevention.

**Keywords:** *Clostridioides difficile*; Diarrhea associated with antibiotics; pseudomembranous colitis

## 1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo *C. difficile* (DCd) é na atualidade importante causa de diarreia relacionada aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por 15% a 25% dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. Os casos descritos na comunidade também vêm aumentando, embora em frequência muito menor. O seu conhecimento vem despertando muito interesse não só pelo aumento da frequência no mundo inteiro, mas também pelo aumento da gravidade, principalmente após a caracterização da cepa hipervirulenta NAP1/BI/027 que tem produzido surtos principalmente nos EUA, no Canadá e na Europa.

## 2. RESUMO DA MICROBIOLOGIA

O *Clostridioides difficile* (Cd) foi identificado em 1935 (Hall e O'Toole), muito tempo antes de ser vinculado à colite pseudomembranosa. Inicialmente foi denominado de *Bacillus difficile* em virtude da dificuldade no processo de seu isolamento, pois só crescia em meios anaeróbios, pouco tempo depois tomou o nome de *Clostridium difficile*, que permaneceu até 2016, e por fim passou a ser chamado de *Clostridioides difficile*, separado do gênero *Clostridium*, baseado em análises fenotípica, quimiotaxonômica e filogenética.<sup>(1)</sup> Em 1978 foi definitivamente relacionado à maioria absoluta dos casos de colite pseudomembranosa e a doença passou a ser estudada mais intensamente em alguns países.<sup>(2,3)</sup>

É um bacilo Gram-positivo, anaeróbio obrigatório, móvel, com presença de flagelos, formador de esporos ovalados, subterminais, e que aumentam a célula; as cepas patogênicas (70% a 90% delas) produzem toxinas. Sob a forma de esporos é largamente distribuído em inúmeros tipos de ambientes, seja na comunidade ou nos locais onde são aplicados os cuidados da saúde.<sup>(4,5)</sup> Os esporos sobrevivem mesmo em condições difíceis; são resistentes às agressões como calor, congelamento, irradiação, meio ácido, antibióticos e à maioria dos desinfetantes comuns, ficando viáveis por meses. Estas características explicam a sua difícil erradicação do meio hospitalar. Podem ser encontrados como parte da microbiota intestinal normal do homem, de vários animais de criação, de estimação e animais silvestres; também já foram identificados em alimentos, no solo e na água. Se encontrar condições favoráveis no hospedeiro, os esporos dormentes transformam-se nas formas vegetativas que são sensíveis a alguns antibióticos e produzem duas toxinas, chamadas A e B, relacionadas à patogenia da doença. A toxina B é mais potente, é uma citotoxina, podendo causar a enfermidade mesmo em algumas cepas que não produzem a toxina A, a qual funciona como uma enterotoxina. Existem cepas do bacilo não toxinogênicas que não são patogênicas (10% a 30%). O *C. difficile* pode ser classificado em ribotipos, fato importante principalmente em estudos epidemiológicos. No Brasil, mesmo com estudos limitados

sobre o tema, são encontrados principalmente os ribotipos 014, 043, 046, 106, 132, 133, 134, 135, 136, 142,143 e 233.

No início dos anos 2000 descreveu-se uma cepa hipervirulenta, denominada NAP1/BI/027, inicialmente no Canadá, mas que rapidamente foi relatada em outros países, principalmente nos EUA, na Europa e na Austrália. Esta cepa produz quadros mais graves e é mais resistente a alguns antibióticos como as quinolonas; tem sido apontada como um dos fatores causadores do aumento da letalidade e da morbidade da doença associada ao *Clostridioides difficile* naqueles países. Nesta cepa foi descrita uma terceira toxina do grupo das toxinas binárias do gênero *Clostridium*, que funciona como uma ADP-ribosiltransferase; ela é relacionada à toxina iota do *Clostridium perfringens*, que desorganiza o citoesqueleto dos enterócitos. Esta toxina pode estar presente nas cepas mais virulentas, incluindo a NAP/BI/027 e o ribotipo 078; seu papel na patogenia ainda não está completamente definido.

Embora haja relato da sua presença por um laboratório privado (Torres HM, laboratório Richet), a NAP1/BI/027 ainda não foi oficialmente descrita no Brasil, em termos de publicação.

### 3. EPIDEMIOLOGIA

A doença causada pelo *C. difficile* (DCd) é na atualidade uma das principais infecções ligadas aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por

15% a 25% dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. Nos EUA calcula-se que ocorram cerca de 450.000 casos por ano,<sup>(6,7)</sup> com 20.000 óbitos. Nos últimos anos, embora em números ainda elevados, os casos nos Estados Unidos apresentaram uma estabilização. Em 2011 foram estimados 476.400 casos de DCd com 29.000 óbitos; já em 2017, 462.000 casos com 20.500 óbitos.<sup>(8)</sup> Este fato provavelmente reflete o esforço feito com medidas preventivas para evitar a sua ocorrência nos hospitais naquele país. A DCd tornou-se importante no mundo inteiro, conforme mostram os trabalhos europeus (124.000 casos/ano)<sup>(9)</sup> e australianos. Com a descrição da cepa NAP1/BI/027, observou-se também um aumento da gravidade, das complicações, das internações em CTI e da mortalidade. Nos EUA a letalidade pelo Cd elevou-se de 1,5% para 5,7%; a mortalidade nos EUA em um estudo multicêntrico feito de 1999 a 2004 passou de 5,7 por milhão para 23,7 por milhão. A presença desta cepa nos últimos anos felizmente tem diminuído. As estimativas de custos com a DCd nos Estados Unidos ultrapassam 5 bilhões de dólares anuais.<sup>(7)</sup>

No Brasil existem escassos estudos sobre o tema em razão da pouca disponibilidade de exames comprobatórios, sobretudo na rede pública; em função disto admite-se que ela é muito subdiagnosticada.<sup>(10,11)</sup> Embora aumentando, existem poucos grupos pesquisando a doença em nosso meio. A maior parte dos trabalhos tem sido realizada em São Paulo, no Rio de Janeiro, em Belo

Horizonte, Porto Alegre e Fortaleza, referindo-se na maioria a conjuntos heterogêneos de pacientes internados, com metodologia diagnóstica variada, que comumente não permitem comparações precisas; sua ocorrência tem variado de 5,5% a 44,7% dos casos de diarreia de pacientes internados, dependendo do grupo avaliado.<sup>(12)</sup> A impressão dos clínicos, cirurgiões e infectologistas é a de que os casos vêm aumentando, embora sem alterações importantes na gravidade. A caracterização dos ribotipos predominantes também é pouco estudada nas casuísticas brasileiras. Embora a presença da cepa NAP1/BI/027 já tenha sido referida por um laboratório privado no Rio de Janeiro, não tem sido descrita nem em surtos nem em casos isolados no Brasil.

A DCd pode ocorrer em quase todas as faixas etárias, contudo a sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comum após os 65 anos, os quais contribuem com mais de 70% dos enfermos. Nos recém-natos a DCd é muito rara e admite-se que seja por falta de receptores para a toxina do Cd nos enterócitos, ainda imaturos, e pela presença de anticorpos contra as toxinas do Cd no leite materno; nas crianças em geral os casos também têm aumentado, embora menos que nos idosos. Em um estudo americano no período de 2000 a 2005 o autor demonstrou que a incidência global aumentou de 5,5 casos por 10.000 habitantes para 11,2/10.000 ao ano; na faixa etária de 18 a 44 anos a incidência aumentou de 1,3 para 2,2/10.000, mas na faixa de

65 a 84 anos elevou-se de 22,4/10.000 para 49/10.000, sendo que nos maiores de 84 anos de 52/10.000 para 112/10.000.<sup>(10)</sup> Em crianças, diferentemente de nos adultos, a DCd tem sido diagnosticada até duas vezes mais na comunidade do que nos hospitais.<sup>(13)</sup> Muitos autores têm chamado a atenção para a ocorrência de DCd na comunidade em pacientes sem os fatores de risco tradicionais, particularmente em crianças e puérperas; estes casos em algumas séries respondem por 10% a 20% do total.<sup>(14)</sup>

As fontes de infecção da DCd são representadas pelos indivíduos doentes e pelos portadores assintomáticos que eliminam esporos do bacilo junto com as fezes. O Cd é encontrado em animais, mas não se sabe exatamente qual a participação deles na epidemiologia humana, entretanto acredita-se que possam funcionar como fontes de infecção. As taxas de portadores assintomáticos na população geral são muito variáveis. Em adultos saudáveis elas oscilam entre 3% e 15% na maioria dos estudos. Estes números podem ser maiores em crianças e sobretudo em idosos, particularmente em moradores de casas de apoio, lares de idosos, asilos e em hospitalizados, onde os colonizados podem ultrapassar mais de 50%; quanto maior o tempo de internação, maior o risco de contaminação. Embora a maioria permaneça assintomática na proporção de 5:1, estes pacientes eliminam esporos que contaminam o ambiente, facilitando a transmissão para os suscetíveis que podem apresentar a DCd. Em crianças,

a colonização pode alcançar até 50%, entretanto declina progressivamente até atingir menos de 5% principalmente após os 5 anos de idade, sendo, portanto, fontes de infecção bastante prováveis.<sup>(15)</sup>

A transmissão basicamente é feita pessoa a pessoa via fecal-oral. O contato com objetos e utensílios contaminados pelos esporos e posterior deglutição é o mecanismo preponderante. O Cd é comumente encontrado em superfícies em geral, como mesas, cadeiras, camas, mobiliário, dispositivos e instrumental médico como estetoscópio, esfigmomanômetro, termômetros, roupas e calçados, no solo e nos sanitários e torneiras das enfermarias, creches, tornando a contaminação fácil. A propagação do Cd pelas mãos dos profissionais de saúde é considerada um mecanismo importante e evitável pela sua lavagem adequada e seguimento das precauções básicas. Os pacientes próximos de doentes com DCd e companheiros de mesma enfermaria ou mesmo quarto têm maior risco de contaminação. Já foi demonstrada a presença das formas dormentes do Cd em alimentos como carne processada, saladas e na água; este pode ser mais um mecanismo de transmissão. Demonstrou-se que a cepa NAP1/BI/027 é capaz de produzir uma quantidade muito grande de esporos, o que pode explicar a sua disseminação por muitos países e o seu envolvimento em alguns surtos hospitalares da DCd; a cepa hipervirulenta NAP1/078 tem sido mais associada a infecções adquiridas na comunidade.<sup>(16)</sup>

Cerca de 90% dos indivíduos com DCd apresentam um ou mais fatores de risco associados que facilitam o seu surgimento, como pode ser visto no Quadro 1. Os pacientes que adquirem a DCd no hospital são na maioria das vezes idosos, com múltiplas comorbidades em uso de antibióticos.

O uso de antibióticos é o fator mais comum, estando presente em até 96% dos casos. Eles podem romper o equilíbrio da microbiota intestinal, principalmente se atuam em Gram-negativos e anaeróbios, criando um ambiente intestinal propício ao seu desenvolvimento, diminuindo a resistência à colonização pelo Cd, o que facilita a transformação dos esporos em formas vegetativas, e diminuindo a competição para a sua instalação. Em princípio, todos os antibióticos podem causar a DCd, entretanto as quinolonas, as cefalosporinas de largo espectro, a clindamicina, as penicilinas de largo espectro e os carbapenemas são os mais envolvidos, conforme pode ser visto no Quadro 2. Parece ser mais comum após os tratamentos prolongados, em geral de mais de 10 dias, e quando se usam associações de antibióticos. É mais comum que as manifestações clínicas da DCd se iniciem ainda durante o curso do antibiótico facilitador, contudo os trabalhos demonstram que o risco aumentado de DCd ainda persiste por 1 a 3 meses após a interrupção do antimicrobiano; um trabalho na Holanda mostrou que o risco ainda era de 7 a 10 vezes maior até 1 mês após o término do tratamento antibiótico. A profilaxia

antibiótica em cirurgia também é fator de risco demonstrado, sobretudo em hospitais onde costumam ocorrer casos de DCd, devendo-se fazê-la dentro das recomendações estabelecidas, principalmente em relação à indicação, escolha do medicamento e ao tempo certo de uso no pós-operatório, para minimizar a sua ocorrência. Os antibióticos

mais implicados tendem a ser aqueles que têm significativa eliminação biliar, boa concentração na luz intestinal e quando há resistência do Cd a eles, como é o recente caso da cepa NAP1/BI/027, resistente às quinolonas. Comumente o uso dos antibióticos está associado a outros fatores de risco que serão revistos em seguida.

### Quadro 1

Principais fatores de risco da doença associada ao *Clostridioides difficile*<sup>(2,3,7,8,9,17,18,19,20)</sup>

• Idade acima de 65 anos	• Tratamento domiciliar	• <i>Diabetes mellitus</i>
• Internações prolongadas	• Ingestão de carne processada	• Cirrose hepática
• Casas de apoio a idosos	• Cirurgias em geral e gastrointestinal	• Doença renal crônica
• Antibioticoterapia em geral	• Endoscopia digestiva	• Doença inflamatória intestinal
• Antibioticoterapia prolongada	• Sonda nasogástrica	• Colite ulcerativa
• Associação antibiótica	• Gastrostomia	• Imunossupressão em geral
• Profilaxia antibiótica em cirurgia	• Jejunostomia	• Imunodeficiências. Aids
• Imunossupressores	• Comorbidades em geral	• Desnutrição
• Inibidores da bomba de prótons	• Neoplasias sólidas	• Hipoalbuminemia
• Antagonistas dos receptores H2	• Neoplasias hematológicas	• Transplantes de medula
• Quimioterapia antineoplásica	• Doença de Hirschsprung	• Transplantes de órgãos • Fibrose cística

### Quadro 2

Principais antibióticos envolvidos na doença associada ao *Clostridioides difficile*

Comumente envolvidos	Ocasionalmente envolvidos	Raramente envolvidos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoroquinolonas</li> <li>• Cefalosporinas</li> <li>• Clindamicina</li> <li>• Penicilinas de largo espectro</li> <li>• Carbapenemas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrolídeos</li> <li>• Trimetoprim</li> <li>• Sulfonamidas</li> <li>• Penicilinas de curto espectro</li> <li>• Cefalosporinas de primeira geração</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglicosídeos</li> <li>• Vancomicina</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Cloranfenicol</li> <li>• Tetraciclina</li> <li>• Tigeciclina</li> </ul>

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) acompanham-se de um risco aumentado de DCd, particularmente quando associado ao uso de antibióticos. Muitos trabalhos documentam este fato, entretanto discute-se a intensidade do risco; em recente metanálise demonstrou-se uma ocorrência de 1,7 a 2,1 vezes maior de DCd; refere-se ainda uma maior frequência de formas recorrentes nestes pacientes. Embora os esporos tenham resistência ao pH ácido, as formas vegetativas sobrevivem melhor com o pH mais alcalino. A utilização de antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> também tem um risco aumentado, correlacionado à supressão ácida e às modificações principalmente na microbiota da parte alta do trato digestivo. A utilização simultânea de anti-inflamatórios não hormonais, opiáceos e de laxativos poderia aumentar este risco, na opinião de alguns autores.

A idade acima de 65 anos tem risco 10 vezes maior de apresentar a DCd quando comparada a adultos jovens; quanto maior a idade, maior o risco. As razões parecem múltiplas, como a presença de comorbidades, internações mais comuns e mais prolongadas, o uso mais intenso de antibióticos, os medicamentos imunossuppressores em geral, diminuição da acidez gástrica com a idade, redução da resposta imunitária às toxinas do Cd, a menor capacidade fagocítica dos polimorfonucleares em relação ao Cd, presença de gastrostomia ou de sonda nasogástrica, proveniência de asilo de idosos principalmente os de longa permanência, entre outras, levando a um

risco cumulativo elevado. A gravidade e a letalidade também são mais elevadas nos idosos. Nos casos descritos na comunidade, sem os fatores de risco tradicionais não há uma predominância clara dos idosos.<sup>(19)</sup>

As cirurgias também podem elevar a frequência da DCd, particularmente em idosos, imunodeprimidos, com neoplasias malignas, cardiopatias, doenças respiratórias crônicas e diabetes. As cirurgias gastrointestinais, incluindo as colorretais e gastroesofágicas, e as cirurgias de amputação são as mais citadas nas revisões. A permanência no hospital prolongada por mais de 10 dias também eleva a incidência. As cirurgias de emergência têm risco maior que as eletivas. As cirurgias por traumas, particularmente quando necessitam de terapia intensiva, também têm ocorrência maior de DCd. As cirurgias bariátricas, embora com alguma variação com a técnica utilizada, são também de maior risco de DCd, lembrando que a obesidade com IMC > 35 é um fator de risco independente para o seu aparecimento. A presença de gastrostomia ou sonda nasogástrica está relacionada a uma pior evolução da DCd. As cirurgias endoscópicas com a utilização de profilaxia antibiótica também são citadas.<sup>(18,21)</sup>

A doença inflamatória intestinal (DII) se associa comumente à DCd; o acometimento mais extenso do cólon, o uso de corticoides e de imunomoduladores, as internações repetidas e prolongadas, o uso de antibióticos para as complicações infecciosas, os casos de tratamento cirúrgico, são

os elementos mais citados para justificar a maior frequência de DCd nestes pacientes. A alteração da função epitelial da mucosa, da sua regeneração, da permeabilidade, resultantes do processo inflamatório intestinal, e as alterações na microbiota intestinal nestes casos acompanham-se de uma menor resistência à colonização pelo Cd, seja no estado de portador assintomático ou de doença. As exacerbações da DII e o quadro clínico da DCd podem ser superponíveis e desta forma devem ser pesquisadas com mais frequência nestes casos visando o tratamento precoce e evitar mudanças desnecessárias dos esquemas no tratamento da DII.<sup>(22)</sup> A evolução da DCd nestes enfermos costuma ser mais grave, com internações mais prolongadas, maior frequência de complicações cirúrgicas, maior letalidade e maiores índices de recorrências.

A imunossupressão primária ou secundária por qualquer causa são muito citadas; pacientes nos pós-transplante de medula ou de órgãos, as neoplasias sólidas e hematológicas, principalmente durante os períodos de quimioterapia antineoplásica, internações, tratamento cirúrgico ou com radioterapia. A frequência da doença na AIDS tem correlação com o grau de imunossupressão, com as frequentes internações, as profilaxias antibióticas realizadas, com o tratamento das infecções oportunistas, com as mudanças na composição da microbiota intestinal e com a enteropatia causada pelo vírus, fatos que podem facilitar a colonização e a DCd.

Doenças clínicas como o *diabetes mellitus*, cirrose hepática, doença renal crônica, desnutrição, hipoalbuminemia <3,5g/dL, fibrose cística estão entre as citadas.

Em crianças, além das condições já referidas nos adultos, destacam-se a doença de Hirschsprung, os neutropênicos, as neoplasias hematológicas e a DII.

#### 4. PATOGENIA

Embora as formas vegetativas do bacilo prefiram o pH mais alcalino, os esporos do Cd são resistentes ao pH ácido do suco gástrico. No intestino delgado, na presença de ácidos biliares primários, o Cd começa a germinar, transformando-se em formas vegetativas; estas, ao chegarem ao cólon do suscetível, encontrando condições favoráveis, colonizam a mucosa e produzem as toxinas A e B, principais responsáveis pelo aparecimento da DCd. Existem mais de 1.000 espécies de microrganismos descritas como capazes de viver no microbioma intestinal, que estão em equilíbrio, em permanente competição pelos nutrientes e receptores das células da mucosa intestinal. Na patogênese da DCd é fundamental que haja um desequilíbrio da microbiota intestinal, geralmente pelo uso de antibióticos ou um processo inflamatório da mucosa, como na quimioterapia antineoplásica; nestas condições o Cd consegue colonizar, com menor competição da microbiota residente. Observou-se *in vivo* e *in vitro* que a microbiota normal inibe o

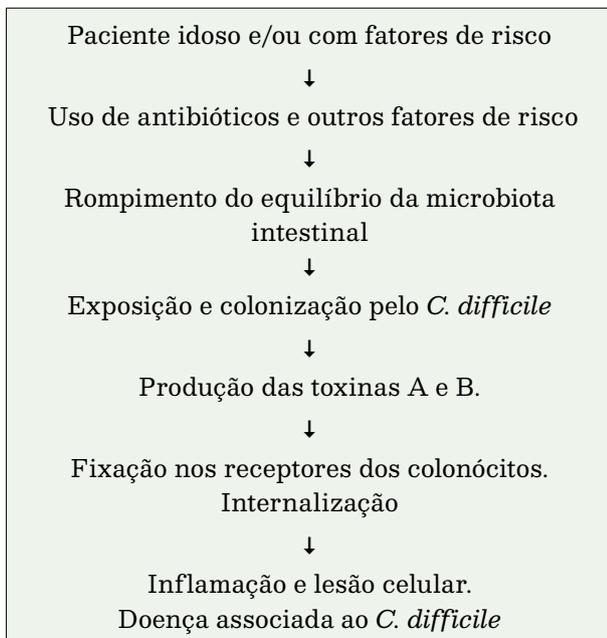
crescimento do Cd; o papel dos anaeróbios, principalmente os *Bacteroides* spp. e o filo Firmicutes, é crucial neste processo. O sucesso do transplante de microbiota fecal no tratamento das formas recorrentes do Cd é outra demonstração da importância deste mecanismo de defesa do organismo.<sup>(2,3)</sup>

O Cd, ao se multiplicar, é capaz de produzir vários fatores de virulência como as chamadas proteínas da camada S que inclui a proteína S, fragmentos de peptidoglicano, flagelina e as toxinas A e B, sendo estas duas últimas as mais valorizadas e estudadas. O Cd é capaz de penetrar na camada de muco, através dos seus flagelos e proteases. As cepas toxinogênicas do Cd têm um *locus* de patogenicidade formado pelos genes *TcdA*, *TcdB*, *TcdC*, *TcdE* e *TcdR*. Os dois primeiros codificam a produção das toxinas A e B respectivamente, principais responsáveis pela patogenicidade da bactéria; o *TcdR* é um regulador positivo da produção e o *TcdC*, um regulador negativo. O gene *TcdE* é o responsável por formação de poros que permitem a passagem das toxinas. Produzida a toxina A, ela fixa-se em receptores do enterócito; acredita-se que o mesmo ocorre com a toxina B. As toxinas são ativadas e internalizam-se por endocitose, sofrem uma clivagem e formam-se fragmentos com os sítios ativos das toxinas que se distribuem pelo citoplasma onde vão exercer a sua atuação. A toxina A atua principalmente como uma enterotoxina e a toxina B como uma citotoxina. A toxina B é a mais potente citotoxina e parece

agir interrompendo as fibras de actina do citoesqueleto, levando à destruição do epitélio. A toxina A estimula a produção de várias citocinas e quimiocinas, incluindo a liberação de metabólitos do ácido araquidônico, substância P, FNT, IL-8, IL-6 e IL-1, e a migração e ativação de neutrófilos e macrófagos, estabelecendo-se um processo inflamatório que agrava as lesões celulares, levando à perda de líquidos, diarreia, ulcerações e formação de exsudato pseudo-membranoso (Figura 1). A toxina B é fundamental na virulência, visto que as cepas não produtoras de toxina A causam DCd de gravidade semelhante. No recém-nascido, embora a colonização seja comum e se demonstre a presença de toxina nas fezes, a doença é pouco descrita; admite-se que este fato se deve à falta de receptores para as toxinas nos enterócitos, ainda imaturos, e a anticorpos maternos adquiridos pela amamentação. As cepas mais virulentas produzem mais toxinas, como é o caso da cepa NAP1/BI/027 e do ribotipo 078, e ao que tudo indica têm menos participação do gene *TCdC*, o qual regula negativamente a produção das toxinas; estas cepas também produzem uma terceira toxina, cuja produção é codificada por um gene em local denominado *locus* CDT, sendo chamada de toxina binária, cuja atuação na DCd ainda é menos conhecida, embora pareça facilitar a adesividade e contribuir para as lesões do citoesqueleto.<sup>(2,3,24,25)</sup>

As cepas de Cd não toxinogênicas podem colonizar o cólon, mas não produzem

DCd, entretanto têm efeito protetor contra o aparecimento da DCd. A exposição do hospedeiro ao Cd toxinogênico induz a produção de anticorpos principalmente IgG contra as suas toxinas; tudo indica que esta resposta tem relação direta com a evolução para o estado de portador ou para a DCd; os títulos de anticorpos IgG contra a toxina A são mais elevados nos portadores assintomáticos do que nos indivíduos que desenvolvem a doença. Os pacientes que apresentam diarreia e elevação dos anticorpos contra a toxina A têm menor risco de apresentar recidivas e a forma recorrente da DCd.<sup>(26)</sup> O papel protetor do bezlotoxumab nas formas recorrentes da DCd reforçam este fato.



**Figura 1**

Patogenia da doença associada ao *Clostridioides difficile*

## 5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### 5.1. Introdução. Diarreias associadas aos antibióticos

O período de incubação do *C. difficile* varia desde alguns dias a até semanas; o mais citado é de 6 a 12 dias. O quadro clínico da DCd varia desde casos assintomáticos, cerca de 50% das infecções, até quadros graves, eventualmente fatais, que representam 5% a 10% do total na maioria das séries. Estima-se que mais de 95% dos pacientes com DCd fizeram uso de antibióticos nos 14 dias que antecederam a diarreia; se forem considerados os últimos 3 meses, o uso de antimicrobianos alcança virtualmente 100%.

A diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA) é definida como um quadro diarreico relacionado ao uso de antibióticos, sem outra explicação para a sua presença. Pode ocorrer com qualquer antibiótico, entretanto alguns produzem-na mais comumente, como é o caso da amoxicilina + clavulanato (em 10% a 25% dos pacientes), da cefixima (em 15% a 20%), da ampicilina (em 5% a 10%); as cefalosporinas em geral, as fluoroquinolonas, a azitromicina, a eritromicina, a clindamicina e as tetraciclina dão diarreia em 2% a 5% dos pacientes que as usam.<sup>(9,27,28)</sup> A DAA ocorre igualmente tanto pelo uso EV quanto por via oral, particularmente com os antibióticos que têm circulação entero-hepática. A DCd é a principal e mais temida causa de DAA, determinando de 15% a 30% dos casos. Sempre constitui um desafio separar a DCd das demais DAA, até porque elas têm os mesmos antimicrobianos como

participantes. Além do Cd, outros patógenos podem eventualmente estar envolvidos na DAA, como a salmonela, o *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* tipo A, *Klebsiella oxytoca* e a *Candida albicans*. Alguns antibióticos têm como efeito colateral atuar diretamente no trato gastrointestinal acelerando a velocidade do esvaziamento gástrico, como é o caso da eritromicina, ou estimulando diretamente o peristaltismo intestinal, como o clavulanato. Os antibióticos podem reduzir a quantidade dos anaeróbios da microbiota intestinal, fato que diminui o metabolismo dos hidratos de carbono ingeridos em excesso na dieta, podendo acumular-se e causar uma diarreia osmótica; como outra consequência, as bactérias diminuem o desdobramento dos sais biliares primários que são agentes estimuladores da secreção colônica de água e sódio, estimulam o peristaltismo, estimulam a evacuação e a produção de muco, podendo também causar diarreia. Deve-se lembrar que a diarreia pode ser fruto do uso de outros medicamentos associados aos antibióticos, como laxativos, antiácidos, alguns contrastes radiológicos, lactose, sorbitol, anti-inflamatórios não hormonais, antiarrítmicos, agentes colinérgicos, o que não seria DAA verdadeira.

## **5.2. Infecção associada ao *Clostridioides difficile***

### **5.2.1. Portadores assintomáticos**

Correspondem a cerca de 50% das infecções e podem servir como fonte da

infecção para os suscetíveis. Acredita-se que o estado de portador decorre da resposta imunitária do hospedeiro; não é comum o portador assintomático apresentar a DCd durante a evolução da infecção, exercendo um efeito protetor no indivíduo. Embora existam poucos estudos a respeito, o rastreamento e o tratamento dos portadores não estão indicados como forma de profilaxia da doença.

### **5.2.2. Casos leves e moderados**

Constituem a maioria dos casos sintomáticos da DCd. Esta apresentação clínica certamente é menos diagnosticada do que a forma grave, pois pode confundir-se com outras causas comuns de diarreia infecciosa; a única forma de comprovar a etiologia seria a pesquisa rotineira do Cd em todos os enfermos com DAA. A diarreia é a manifestação principal; em geral o paciente apresenta menos de 10 evacuações diárias, aquosa e às vezes com presença de muco. Embora a pesquisa de sangue oculto nas fezes seja habitualmente positiva, não é comum apresentar diarreia visualmente sanguinolenta; melena, enterorragia ou hematoquezia também são raras na doença. O odor das fezes pode ser característico, lembrando, segundo alguns autores, cheiro de estábulo de cavalos. Dor abdominal em cólica, principalmente no andar inferior do abdome, é comum; na palpação superficial e profunda encontra-se o abdome difusamente doloroso; tenesmo ocasional pode ocorrer. A presença de febre baixa ou de moderada

intensidade é um achado comum; febre alta é considerado um indício de gravidade. Cerca de 60% destes pacientes têm franca melhora em 10 dias e 30% apresentam quadro mais arrastado, evoluindo em média em cerca de 18 dias. Hiporexia, náuseas e vômitos ocasionais são também referidos. Manifestações de desidratação discreta são frequentes. Estes casos não costumam ter repercussões sistêmicas importantes e os exames rotineiros solicitados em casos de diarreia são normais ou pouco alterados. Em geral cursa com leucocitose entre 10.000 e 15.000 e desvio para a esquerda; alguns autores sugerem que em pacientes hospitalizados apresentando leucocitose com desvio para a esquerda sem uma explicação aparente deve ser considerada a hipótese de DCd, mesmo na ausência de diarreia, a qual em geral surge em 48 horas. Os achados na retossigmoidoscopia e na colonoscopia variam desde ausência de alterações, placas eritematosas na mucosa até a presença de colite pseudomembranosa nos casos mais intensos.<sup>(7,29)</sup>

### **5.2.3. Casos graves**

Correspondem a 5% a 10% dos pacientes. Evoluem com febre acima de 38,5°C e manifestações gerais pronunciadas. A diarreia alcança mais de 10 evacuações diárias, de aspecto aquoso, mucoso e mais raramente sanguinolentas. Costumam estar presentes sinais e sintomas de desidratação mais intensa e são comuns os distúrbios eletrolíticos. Hipotensão pode

acompanhar o quadro. A dor abdominal é mais intensa tanto espontânea quanto à palpação. Hiporexia, náusea e vômitos estão geralmente presentes. A IDSA<sup>(30)</sup> define como critério para diagnosticar as formas graves o encontro de dor abdominal, creatinina aumentada pelo menos 1,5 vez o valor basal, hipoalbuminemia abaixo de 3g/dL e a leucometria habitualmente acima de 15.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>, com desvio para a esquerda; há casos com leucocitose e desvio em níveis de reação leucemoide. A proteína C reativa é elevada; acidose láctica pode estar presente. Com a emergência do Cd NAP1/BI/027 em muitos países, alterou-se a história natural da DCd, com maior frequência de casos graves e complicados, maior morbiletalidade e ocorrência de surtos hospitalares mais comumente.

Na população pediátrica os critérios de definição de gravidade são mais subjetivos, necessitando-se de mais estudos clínicos para uma caracterização mais clara. A colonoscopia não é recomendada como exame rotineiro, pois tende a dar mais complicações que o habitual durante a sua execução. Em casos de dúvida o exame está melhor indicado; o encontro de lesões com pseudomembranas praticamente faz o diagnóstico, entretanto ocorrem em cerca de 50% dos pacientes. São placas amareladas ou esbranquiçadas, diâmetro em torno de 0,2cm a 2cm, aderentes, dispersas pela mucosa do cólon e do reto, intercaladas com mucosa normal. Existem ulcerações, hiperemia e mucosa friável. Os achados histopatológicos

também são muito sugestivos, com a caracterização da colite pseudomembranosa. A tomografia computadorizada pode demonstrar espessamento da mucosa que traduz o edema inflamatório da parede intestinal. A DCd pode complicar a evolução da DII. Aproximadamente 10% das recaídas da DII são produzidas por infecções intestinais; destas, 50% são causadas pelo Cd, em função das hospitalizações frequentes, cursos de antibióticos, corticoides, uso de biológicos, cirurgia intestinal e as lesões da mucosa intestinal, fatores que aumentam o risco da DCd. Deve-se pesquisar sempre esta possibilidade nas recaídas e quando não houver a resposta que se espera com os tratamentos habituais da DII.

Raramente a DCd pode apresentar-se de maneira atípica como uma enteropatia perdedora de proteínas com ascite e edema periférico, com hipoalbuminemia grave, mas que responde ao tratamento do Cd. Também são citadas lesões extracolônicas na doença, dentre elas a apendicite e acometimento do intestino delgado, que é raro, mas referido principalmente em casos de cirurgia do cólon e em doentes com múltiplas comorbidades. Alguns casos de sepse, celulite, infecções de partes moles e artrite reativa são descritos na DCd, embora extremamente raros.<sup>(2,24)</sup>

#### **5.2.4. Casos graves complicados**

Correspondem a cerca de 3% e 8% dos pacientes com DCd. As complicações das formas graves incluem a desidratação ou

distúrbios eletrolíticos, hipoalbuminemia abaixo de 3g/dL, perfuração intestinal, peritonite, megacólon tóxico, sepse, síndrome de reação inflamatória sistêmica (SRIS), insuficiência renal, íleo paralítico, isquemia do cólon e óbito. Nesta forma a letalidade chega a 50%. Dor abdominal intensa espontânea ou à palpação, diarreia profusa que, entretanto, pode faltar na perfuração, no megacólon tóxico e no íleo paralítico; diminuição ou ausência de ruídos hidroaéreos, distensão e hipertonia abdominal nos casos de perfuração intestinal. O Colégio Americano de Gastroenterologia<sup>(25)</sup> acrescenta na definição de formas graves e complicadas a existência de leucometria  $>35.000$  ou  $<2.000$  células/mm<sup>3</sup>, lactato  $>2,2$ mmol/L, hipotensão, com ou sem necessidade de vasopressores, íleo ou distensão abdominal, alterações mentais e falência de órgãos. A evolução destes casos pode acontecer de forma rápida ou fulminante ou demorar alguns dias com agravamento progressivo. A tomografia do abdome e da pelve é muito importante principalmente para fazer o diagnóstico de megacólon tóxico ou de perfuração intestinal. Recomenda-se que estes enfermos sejam acompanhados junto com um cirurgião desde o início.<sup>(31)</sup> Existem vários fatores de risco e preditores das infecções graves pelo Cd descritos, que podem ser resumidos no Quadro 3.<sup>(3,8)</sup>

#### **5.2.5. Formas recorrentes**

Entre 15% e 35% dos pacientes com DCd apresentam recorrências da doença;

a maioria delas ocorre em até 1 mês após o final do tratamento antibiótico, entretanto elas são descritas até 4 meses depois. Seguindo a primeira recorrência, 33% a 60% dos enfermos experimentam um segundo episódio e uma parte significativa apresenta outras recorrências após a segunda. A apresentação clínica da recorrência pode ser semelhante à primeira infecção, podendo também ser mais leve ou mais grave, bem como complicar-se. Cerca de 50% das recorrências são produzidas por reinfecções e a outra metade corresponde a recaídas devido à persistência dos esporos que não são atingidos pelos antimicrobianos; não é comum a resistência do Cd aos antibióticos habitualmente usados no seu tratamento. A cepa 027 é referida como causadora de recorrências mais frequentes. Em geral os pacientes que apresentam recorrências têm baixos níveis de anticorpos contra toxina A. Os principais fatores de risco para as

recorrências da DCd podem ser vistos no Quadro 4, destacando-se o grande risco apresentado pelos pacientes que necessitam continuar a usar os antibióticos responsáveis pelo surgimento da DCd, em função da sua doença de base.<sup>(3,6,32)</sup>

## 6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Como qualquer exame complementar, os testes laboratoriais para a DCd devem ser interpretados dentro do cenário clínico do paciente. Habitualmente os exames são solicitados em casos de diarreia associada ao uso de antibióticos. A não ser em estudos epidemiológicos, o rastreamento de portadores não está indicado pois não existe recomendação de tratamento específico estabelecida. Em geral pesquisa-se o bacilo e suas toxinas em fezes diarreicas. A utilização de fezes moldadas ou semi-pastosas ou *swab* retal pode estar indicada

### Quadro 3

Fatores de risco e preditores da infecção grave pelo *Clostridioides difficile*<sup>(3,6,7,8,16,25)</sup>

Principais preditores e fatores de risco	
• Idade acima de 65 anos	• Estado mental alterado
• Uso de antiperistálticos ou narcóticos	• Febre alta
• Comorbidades associadas	• Hipotensão
• Uso de imunossupressores	• Dor abdominal intensa e/ou distensão
• Insuficiência renal aguda ou crônica	• Mais de 10 episódios de diarreia/dia
• Doença pulmonar obstrutiva crônica	• Leucocitose >15.000mL
• Hipoalbuminemia	• Ascite
• Íleo	• Presença de pseudomembranas

#### Quadro 4

Fatores de risco para a infecção recorrente do *Clostridioides difficile* de acordo com as referências 6, 7, 8, 35

##### Principais fatores de risco das recorrências do *Clostridium difficile*

- Idade acima de 65 anos
- Outros episódios de infecção pelo *C. difficile*
- História de infecção grave pelo *C. difficile*
- Leucocitose no hemograma
- Hipoalbuminemia <3g/dL
- Febre
- Presença de comorbidades
- Doença inflamatória intestinal
- Exposição a múltiplos cursos de antibióticos; necessidade de se continuar os antibióticos após o diagnóstico de DCd
- Níveis de anticorpos contra a toxina A diminuídos
- Fármacos supressores da secreção ácida do estômago

em pacientes com DCd sem diarreia, em casos complicados com peritonite, íleo ou megacólon tóxico. A repetição de exames pela mesma técnica após a obtenção de um resultado negativo não se mostra custo-efetiva, de acordo com a maioria dos *guidelines*. A positivação em um segundo ou terceiro exame tem ocorrido em 1% a 10% dos casos, e aumenta a probabilidade de exames falsos positivos. As toxinas do Cd degradam-se em cerca de 2 horas na temperatura ambiente, devendo-se transportar o material sob refrigeração para o laboratório se a previsão for a de demorar mais do que este tempo; este fato pode

explicar a ocorrência de alguns resultados falsos negativos. Recomenda-se solicitar o exame antes de iniciar o tratamento específico, visto haver interferência crescente de acordo com o tempo de uso, não só nas culturas, mas também no PCR. Em seguida serão resumidos os principais exames laboratoriais para o diagnóstico da DCd.<sup>(17,33,34)</sup>

### 6.1. Coprocultura

A coprocultura para anaeróbios em meios seletivos é o meio tradicional de isolamento do Cd e considerada por muitos pesquisadores como o padrão-ouro com o qual os outros métodos deveriam ser comparados. Pode ser usada a técnica do pré-aquecimento das fezes na qual os esporos do Cd são preservados. A sensibilidade varia entre 94% e 100%, enquanto a especificidade situa-se em 84% a 100%. Embora seja um bom exame, ele exige a estrutura de um laboratório de microbiologia. Apesar do baixo custo tem a desvantagem de não diferenciar as cepas produtoras de toxinas das não toxinogênicas.

### 6.2. Teste da neutralização da citotoxicidade

Usa-se um filtrado das fezes onde se quer fazer a pesquisa das toxinas do Cd e inocula-se numa cultura de tecido em monocamada (vários tipos de cultura são usados). Após 24 a 48 horas, se o teste for positivo, observa-se uma lise das células pelas toxinas do bacilo. Em uma segunda cultura

de tecido inocula-se o mesmo filtrado junto com anticorpos neutralizantes contra as toxinas A e B do Cd, os quais evitarão o seu efeito citopático, se o resultado for positivo. A sensibilidade (S) deste método varia de 65% a 93% e a especificidade (E) é de 98%. Este é um dos exames considerados padrão-ouro e tem sido aperfeiçoado com o uso de anticorpos monoclonais e consegue separar a simples colonização das infecções verdadeiras. Apesar disto é um teste complexo, trabalhoso e demanda em média 2 a 4 dias para fornecer um resultado definitivo, o que é muita demora para as necessidades do paciente e por isto pouco usado na assistência.

### 6.3. Cultura toxinogênica

Consiste no isolamento do Cd a partir do cultivo de amostras de material fecal; este processo não diferencia as cepas produtoras de toxinas das não toxinogênicas. Para esta finalidade necessita-se de uma segunda fase em que se pode demonstrar a produção das toxinas A e B do Cd pela técnica do imunoensaio enzimático no sobrenadante da cultura; também se pode demonstrar a presença dos genes responsáveis pela produção das toxinas A e B, pela técnica do PCR.<sup>(29)</sup> A S varia de 95% a 100% e a E, de 96% a 100%.<sup>(9)</sup> Este exame, apesar de também ser considerado padrão-ouro, necessita de estrutura de laboratório de microbiologia, é complexo, trabalhoso e demorado para a prática clínica e por isto muito pouco utilizado no diagnóstico. Esta

técnica não discrimina entre o portador assintomático e a infecção atual pelo Cd.<sup>(36)</sup>

### 6.4. Pesquisa de glutamato desidrogenase (GDH) do *C. difficile*

A GDH é uma enzima básica, constitutiva, que é encontrada em grande quantidade na maioria das cepas do Cd. É pesquisada pela técnica de ensaio imunoenzimático (EIA). Este exame não separa as cepas toxinogênicas das não patogênicas, entretanto documenta a presença no Cd. Tem baixo custo, é de fácil execução e rápido, demorando menos de 1 hora. A sensibilidade varia entre 71% e 100% e a especificidade, de 67% a 99%. O valor preditivo negativo (VP-) é alto, entre 95% e 100%, enquanto o valor preditivo positivo (VP+) é baixo, variando de 34% a 50%. A maioria dos autores considera a GDH um método que deveria ser usado somente como triagem, sendo bom para afastar o diagnóstico devido ao alto VP-; recomenda-se que os casos positivos pelo GDH devam ser seguidos de um segundo exame, em geral o PCR ou a pesquisa de toxinas A e B pelo EIA, métodos de boa especificidade e que demonstram a patogenicidade da bactéria, portanto diagnóstico em duas ou três etapas que é proposto na atualidade por vários *guidelines* (Figuras 2 e 3, adiante).

### 6.5. Pesquisa das toxinas A e B

Em geral se utiliza a técnica de EIA. É o método tradicional mais conhecido para

o diagnóstico e o mais disponível. Devem ser pesquisadas as duas toxinas, pois 1% a 3% dos Cd patogênicos produzem somente a toxina B e mais raramente só a toxina A. Existem vários *kits* comerciais disponíveis, com algumas variações nos resultados. A sensibilidade oscila entre 50% e 85% na maioria dos trabalhos. Os resultados falsos negativos podem ocorrer em casos em que a conservação do material foi inadequada, visto que em 2 horas na temperatura ambiente a toxina sofre degradação, devendo ser mantida a 4°C. Para o exame tornar-se positivo devem existir pelo menos de 100 a 1.000 picogramas de toxina na amostra testada. A especificidade é elevada, situando-se entre 90% e 99%. O VP positivo oscila entre 69% e 81% na maioria dos trabalhos e o VP negativo é de 99%; existem algoritmos que usam a dupla do GDH e do EIA para toxinas A e B em função dos altos valores preditivos negativos. A técnica EIA é simples e pouco trabalhosa; o exame é considerado de baixo custo, sendo inexplicável ser tão pouco disponível em nosso meio; os resultados podem ser fornecidos rapidamente, uma das razões da sua grande utilização clínica. Os resultados negativos não excluem a hipótese, visto que a sensibilidade é relativamente baixa; nestes casos a repetição do exame pela mesma técnica, com menos de 7 dias, é pouco produtiva, exceto se houver suspeita de que a amostra não foi devidamente conservada. Recomenda-se não usar esta técnica como controle de cura, visto que o teste pode ser

positivo até 6 semanas após um tratamento adequado. Vários *guidelines* propõem usar este exame em duas etapas juntamente com a GDH e nos casos em que persistir dúvida numa terceira etapa usar o PCR para os genes das toxinas A e B.<sup>(29,37)</sup>

## 6.6. Detecção de ácidos nucleicos. PCR

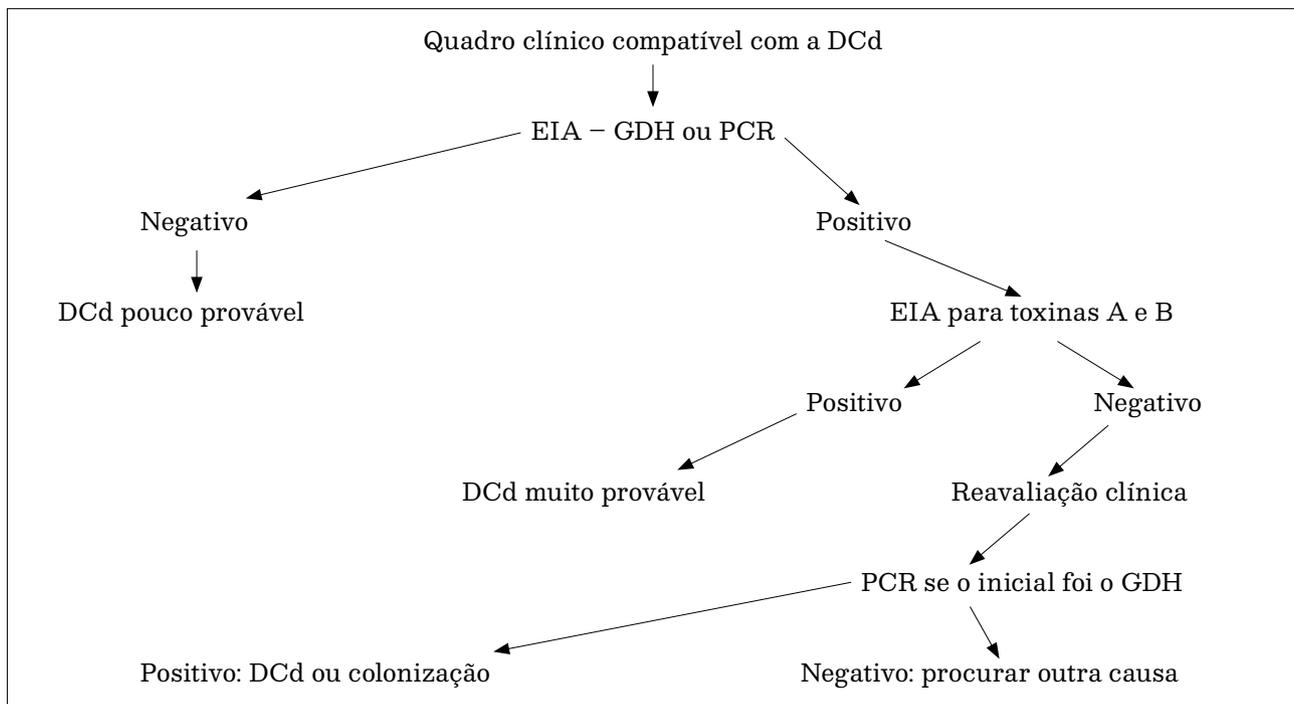
Na maioria dos trabalhos mais recentes os testes de amplificação dos ácidos nucleicos, participando em alguma etapa do diagnóstico, estão entre os preferidos para a demonstração da infecção pelo Cd, particularmente o PCR, que é o mais disponível e o mais estudado. Habitualmente eles detectam os genes responsáveis pela produção das toxinas A e B ou só da toxina B. A sensibilidade varia de 88% a 100%; a especificidade é geralmente superior a 97% (88% a 98%), fatos que explicam a preferência. O PCR não discrimina o portador do doente, sendo necessária a correlação clínica. Eventualmente detectam falsos positivos. É um exame relativamente complexo, exigindo uma estrutura laboratorial mais sofisticada para a técnica e pessoal treinado. É considerado de alto custo quando comparado a outras técnicas, entretanto nos EUA o seu custo é perfeitamente aceitável, entre US\$20 e US\$50. Os resultados podem estar disponíveis rapidamente, o que constitui uma característica preciosa para o clínico. Existem produtos comerciais capazes de detectar as cepas mais virulentas, como a chamada NAP1/BI/027 ou ribotipo 027, como preferem alguns. Existem painéis

que pesquisam múltiplos agentes de diarreia simultaneamente e que muito podem auxiliar no diagnóstico diferencial e no tratamento específico de alguns casos. O PCR não detecta a toxina diretamente e sim os genes responsáveis pela sua produção; desta forma o exame não diferencia o portador e a doença em atividade, sendo necessária a correlação com a clínica para minimizar os tratamentos desnecessários (Tabela 1 e Quadro 5).

Existem vários algoritmos propostos em alguns *guidelines* em que eles participam com destaque, conforme pode ser visto nas Figuras 2 e 3.

### 6.7. Abordagem de diagnóstico laboratorial proposta em alguns dos principais *guidelines* da literatura

A avaliação clínica é o primeiro passo para a correta interpretação dos exames. Supostamente, o doente deve estar com diarreia e, salvo raras situações, o material preferencial é a pesquisa nas fezes diarreicas, corretamente coletadas e transportadas para o laboratório. A melhor estratégia para diagnosticar a DCd ainda é matéria de debate. De acordo com a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), nenhum dos testes isoladamente deve ser apontado como



**Figura 2**

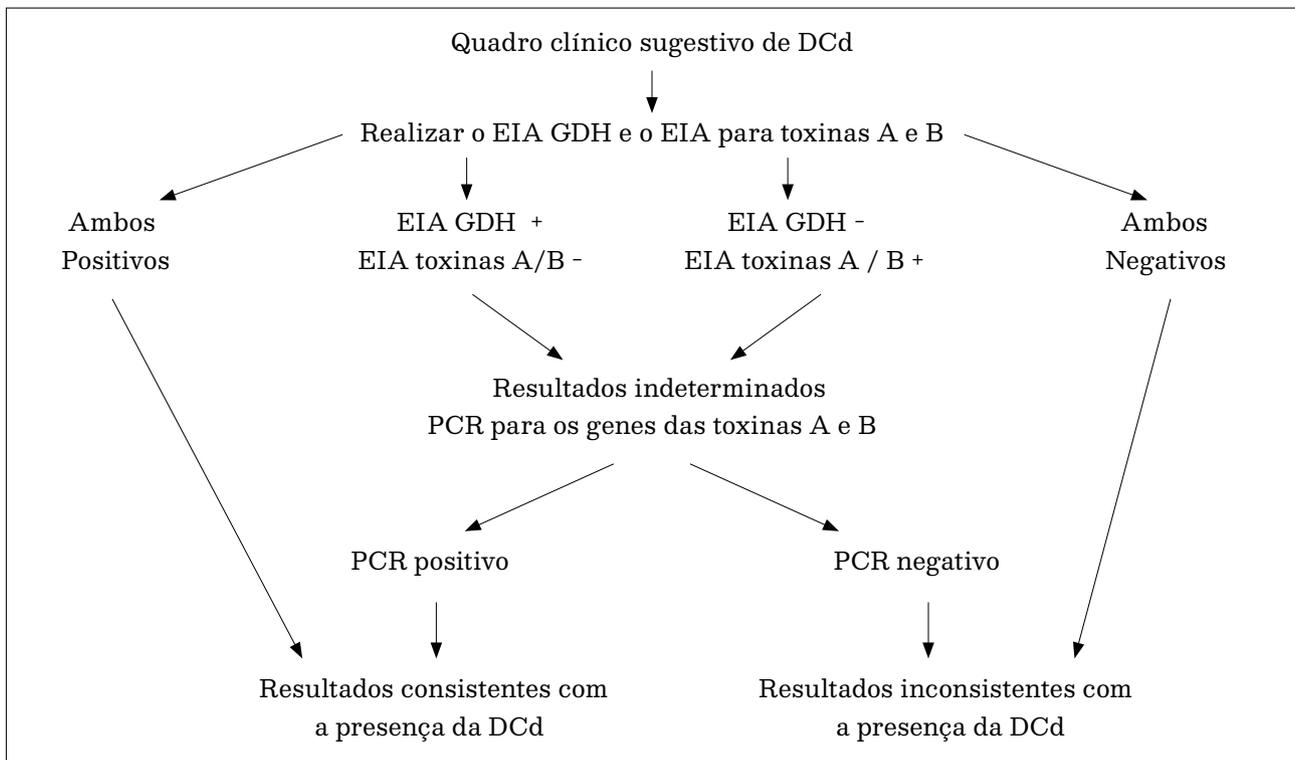
Algoritmo 1 proposto para o diagnóstico da DCd, de acordo com as referências 2, 3, 7, 8, 13, 16, 24, 29, 30, 32, 33, 38 e 39

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós

padrão para o diagnóstico, em função dos seus baixos valores preditivos positivos, principalmente em ambientes com baixa prevalência da doença.<sup>(8,38,39)</sup>

A maioria dos consensos propõe fazer a investigação da DCd em duas etapas. Na primeira delas devem ser priorizados os métodos com alta sensibilidade, sendo os mais citados a GDH pelo EIA e o PCR para as toxinas A e B.<sup>(40,41)</sup> Ambos os testes têm elevado valor preditivo negativo, de modo que quando resultam negativos em princípio apontam contra o diagnóstico. Algumas

rotinas quando o EIA-GDH de triagem é negativo em pacientes com clínica consistente de DCd, propõem a realização EIA para as toxinas A e B e só se exclui o diagnóstico se o resultado for também negativo.<sup>(7)</sup> Na segunda etapa, se a primeira é positiva, são mais indicados os exames de maior especificidade, como é o caso do EIA para as toxinas A e B e o PCR, caso não tenha sido utilizado na triagem. Se na segunda fase for realizado o EIA para as toxinas A e B com resultado reativo, este achado sugere fortemente a presença do Cd em atividade.



**Figura 3**

Algoritmo 2 proposto para o diagnóstico da DCd, de acordo com as referências 2, 3, 7, 8, 13, 16, 24, 29, 32, 37, 40 e 41

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós

Se ao contrário for negativo, fala contra a hipótese diagnóstica. Neste último caso, duas interpretações são mais cabíveis: a) não há Cd na amostra e b) pode ser um falso negativo do EIA toxinas A e B, incluindo a presença de quantidades pequenas das toxinas que não sejam capazes de ser captadas pelo exame e a coleta, transporte ou conservação inadequados. Se o exame de triagem foi o GDH positivo e o EIA contra

as toxinas A e B foi negativo recomenda-se realizar o PCR em uma terceira fase; se for positivo confirma a infecção ou colonização e se for negativo aponta fortemente contra a presença do Cd produtor de toxinas. Neste caso algumas rotinas preconizam que se procurem outras hipóteses para o caso, e quando o PCR não for disponível e a clínica muito sugestiva, realizar uma terapêutica de prova (Figura 2).<sup>(7,36)</sup>

**Tabela 1**

Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo dos principais testes usados no diagnóstico da DCd, de acordo com as referências 3, 9, 11, 16, 24, 29, 36, 40

Tipos de teste	S %	E %	VP+ %	VP- %
Cultura toxinogênica	94 - 100	94 - 100	alto	alto
Citotoxicidade	77 - 86	97 - 99	alto	bom
GDH	71 - 100	67 - 99	34 - 38	99 -100
EIA para toxinas A e B	50 - 92	90 - 99	69 - 81	99
PCR	88 - 100	88 - 98	46	99 - 100

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós; VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo. S: sensibilidade. E: especificidade

**Quadro 5**

Algumas características dos principais exames utilizados no diagnóstico específico da DCd, de acordo com as referências 3, 9, 11, 16, 24, 29, 36, 40

Tipos de teste	Demora	Execução	Colonização ou doença?	Detecta
Cultura toxinogênica	2 a 4 dias	Complexa	Não	Bactéria e toxina
Citotoxicidade	1 a 2 dias	Complexa	Sim	Toxinas
GDH	Rápido	Simple	Não	Enzima GDH
EIA para toxinas A e B	Rápido	Simple	Sim	Toxinas
PCR	Rápido	Complexa	Não	Genes das toxinas

GDH: glutamato desidrogenase; EIA: ensaio imunoenzimático; DCd: doença pelo *Clostridioides difficile*; PCR: teste de amplificação do ácido nucleico mais usado entre nós

Se o PCR for positivo na segunda fase (após o GDH positivo) pode-se afirmar que o Cd detectado é produtor de toxinas A e B, porém não informa se existe somente colonização ou doença em atividade, sendo necessária a avaliação clínica; caso contrário, se o PCR for não reativo, a presença da doença é muito pouco provável.

Existem alguns *guidelines*<sup>(9,29,33,37)</sup> que preconizam fazer a triagem com os dois exames: o EIA para o GDH e o EIA para as toxinas A e B. Se os dois exames forem positivos, o achado é muito consistente com o diagnóstico de DCd; se ambos forem negativos, a conclusão é a oposta. Se um deles resultar positivo e o outro negativo, interpreta-se como indeterminado e a proposta é solicitar o PCR para os genes das toxinas A e B. Se o PCR for positivo sugere a infecção e se for negativo é pouco provável que se trate de DCd (Figura 3).

## 6.7 Outros exames e procedimentos

### 6.7.1. Endoscopia

Habitualmente os exames endoscópicos para o diagnóstico da DCd são desnecessários. São de mais difícil execução, tendem a apresentar mais complicações, como a perfuração intestinal, sobretudo em casos graves. Tornam-se mais bem indicados quando resultam de discussões entre o médico do paciente, o gastroenterologista e o endoscopista, ponderando-se os riscos e os benefícios da decisão. Em geral é motivada por dúvidas no diagnóstico diferencial, por

exemplo com a colite isquêmica, doença inflamatória intestinal, colite por citomegalovírus, entre outras. A endoscopia permite a visualização direta, a realização de biópsias das lesões e por vezes esclarecer o diagnóstico de doenças associadas como por exemplo doença inflamatória intestinal e colite pelo *C. difficile*.

A colonoscopia e a retossigmoidoscopia podem fazer o diagnóstico da DCd, quando caracterizam a colite pseudomembranosa; as lesões são mais encontradas no cólon, placas amareladas ou esbranquiçadas, de 0,3cm a 2cm de diâmetro, que às vezes coalescem e ficam mais difusas. No cômputo geral, as pseudomembranas são encontradas em cerca de 50% dos enfermos, porém nestes casos são consideradas patognomônicas do *C. difficile*, embora raras descrições de pseudomembranas sejam citadas na colite isquêmica, na colite urêmica, e em alguns agentes infecciosos, como a *Klebsiella oxytoca* e o *S. aureus*. Em 50% dos doentes os achados podem ser inespecíficos, como inflamação, edema, eritema e mucosa friável e mesmo sem alterações detectáveis, fatos que não afastam o diagnóstico.<sup>(24,29,36)</sup>

### 6.7.2. Métodos de imagem

Os métodos de imagem não são usados rotineiramente. São reservados para os casos graves em que há dor abdominal intensa, distensão, íleo, manifestações de peritonite, com o objetivo de avaliar a presença de megacólon tóxico ou de perfuração intestinal. O exame

de eleição é a tomografia computadorizada do abdome e da pelve e, na sua ausência, a tradicional rotina de abdome agudo ou ultrassonografia abdominal enquanto o paciente não tem condições de se deslocar para o serviço de radiologia. A existência de dilatação colônica com mais de 7cm, junto do quadro clínico, é muito sugestivo do megacólon tóxico. Outras alterações descritas são o ar livre na cavidade em casos de perfuração, a distensão difusa às vezes acometendo também o delgado, níveis hidroaéreos semelhantes aos encontrados na obstrução intestinal, o edema da parede do cólon (mais de 4mm), alterações das haustrações intestinais pelo edema da parede intestinal podendo encontrar-se o sinal do acordeon, o sinal da impressão do polegar, o sinal do duplo alvo, diminuição da luz intestinal, que não são específicos e podem ocorrer em outras colites com edema da parede intestinal.<sup>(29)</sup>

### 6.2.3. Outros exames

O hemograma costuma mostrar leucocitose com desvio para a esquerda, que tem uma boa correlação com a gravidade do caso. Nos casos graves são comuns contagens acima de 15.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> com desvio para a esquerda, por vezes até reação leucemoide do tipo mieloide com leucometria entre 25.000 e 50.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> e desvio intenso podendo ir até mielócitos ou promielócitos, geralmente com aumento escalonado. A pesquisa de sangue oculto nas fezes em geral é positiva. Em cerca de 50% dos casos a pesquisa de polimorfonucleares

nas fezes é positiva. Nos casos graves são comuns os distúrbios hidroeletrólíticos e a acidose metabólica. Manifestações da sepse abdominal podem estar presentes nos casos complicados. A albumina abaixo de 3g/dL, elevação do lactato acima de 5 mmol/L, aumento da proteína C reativa, da procalcitonina, da ureia e creatinina, da velocidade da hemossedimentação costumam estar presentes nas formas graves. Muitos outros exames podem alterar-se em função dos fatores de risco presentes e da gravidade da doença.<sup>(2,3,29)</sup>

## 7. TRATAMENTO

### 7.1. Medidas gerais

Não há benefícios demonstrados no tratamento dos portadores sãos.

Como em qualquer paciente com diarreia, é fundamental manter o equilíbrio hidroeletrólítico, ácido básico, a função renal e o equilíbrio nutricional. Não há razão para se interromper a ingestão de líquidos e nutrientes na maioria dos casos sem complicações, mesmo que parte da reposição seja por via parenteral; em geral os vômitos não são proeminentes nos acometidos pela DCd.

Todos os autores recomendam interromper os antimicrobianos, se for possível, que propiciaram o surgimento da infecção; quando isto for inviável, deve-se tentar trocá-lo por antimicrobiano que tenha o espectro mais restrito e menos implicado como causa da DCd, sendo útil a discussão

com o infectologista. Os casos mais leves da DCd podem curar-se espontaneamente somente com a suspensão da antibioticoterapia (15% a 30%) que facilitou o seu aparecimento. Nestas situações acompanha-se o enfermo observando se há resposta em 48 horas; caso contrário deve-se iniciar o tratamento tradicional. Os pacientes que permanecem com os antimicrobianos apresentam DCd mais prolongada, mais recorrências e demoram mais a responder aos tratamentos habituais. A mesma recomendação é feita em relação aos medicamentos imunossupressores e com a quimioterapia antineoplásica, particularmente alguns medicamentos que possuem também ação antimicrobiana; nestes casos é fundamental conversar com o clínico ou o oncologista do paciente e fazer a opção de menor risco.

O uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), se for possível, deve ser suspenso. Os inibidores da motilidade intestinal como a loperamida e os opiáceos estão contraindicados em função de aumentar o risco de megacólon tóxico, em tese por interferir na eliminação das toxinas do *C. difficile*, na opinião da maioria dos *guidelines*. Várias referências sugerem não se usar os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), bem como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINH) e os diuréticos, relacionados a uma evolução menos favorável,<sup>(43)</sup> com aumento das complicações renais por hipotensão ou desidratação. Se for possível devem-se suspender

os fármacos associados aos antimicrobianos que causem diarreia como efeito adverso.

Compensar as doenças associadas à DCd, como por exemplo o diabetes, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, desnutrição, também é medida importante.

Nem sempre os exames confirmatórios estão disponíveis ou não são feitos com a presteza necessária; nestes casos, principalmente nos suspeitos de formas graves ou complicadas, o tratamento de prova deverá ser iniciado com base nos dados clínicos e epidemiológicos disponíveis.

O Cd é muito resistente aos detergentes comuns, facilmente transmissível no âmbito hospitalar, e precisa-se estar atento para o cumprimento das medidas de precauções e de desinfecção preconizadas para o bacilo que serão analisadas em tópico mais adiante.

## 7.2. Uso de probióticos

O uso de probióticos na maior parte dos *guidelines*, incluindo os mais recentes, não é recomendado para o tratamento nem para a prevenção primária ou secundária da DCd. A argumentação mais citada é a de que os dados disponíveis são contraditórios e as metodologias usadas para as comparações não são adequadas,<sup>(2)</sup> tornando difíceis as conclusões.<sup>(2,7,16,24,36,37,39,42)</sup>

## 7.3. Tratamento das formas leves ou moderadas

A maioria dos trabalhos e *guidelines* estabelece os esquemas terapêuticos e faz

as escolhas antimicrobianas baseados na apresentação clínica da DCd no paciente. Os três medicamentos mais utilizados são o metronidazol e a vancomicina e a fidaxomicina, os quais serão revistos a seguir. Alguns autores<sup>(43)</sup> sugerem que nestas formas, quando não há fatores de risco de gravidade ou de recorrência, se suspenda o antibiótico causador e se observe por 48 horas se vai haver melhora, antes de iniciar o esquema antibiótico para o *C. difficile*, o que pode curar o doente em 15% a 30% deles.

O metronidazol é um derivado 5-nitroimidazólico muito ativo nas bactérias e protozoários anaeróbios, incluindo o Cd. Seu mecanismo de ação é primariamente bactericida. Ao penetrar nas bactérias anaeróbias, forma produtos intermediários, resultantes da sua redução, que se ligam ao DNA, produzindo complexos que inibem a replicação e impedem a síntese enzimática, resultando a morte celular. Estes fenômenos ocorrem nos anaeróbios pela presença de proteínas de baixo potencial de oxirredução, semelhantes à ferridoxina, que reduzem o metronidazol; estas proteínas faltam nos aeróbios, daí a ação específica do fármaco em anaeróbios.<sup>(44)</sup> Por via oral o metronidazol é rapidamente absorvido no intestino delgado, sendo a sua biodisponibilidade de 90% a 95%, quase igual à da via parenteral. É metabolizado no fígado e seu metabólito principal, o hidroximetronidazol, tem parte da atividade antimicrobiana do fármaco original. Sua eliminação é, em sua maior fração, renal e outra parte menor se dá por

via biliar. Na colite pelo Cd o metronidazol chega à luz do cólon em níveis bactericidas para o bacilo, apesar da sua ótima absorção digestiva. Admite-se que isto ocorre devido à aceleração do trânsito intestinal causado pela diarreia, dificultando a sua absorção pela eliminação biliar de parte do medicamento e por secreção da mucosa colônica lesada. Em pacientes sem diarreia as concentrações do metronidazol nas fezes são muito inferiores e não atingem os níveis necessários para uma ação efetiva. Alguns estudos feitos no Canadá mostram um maior número de recorrências com o uso de metronidazol e tenta-se explicar o fato pela queda nos níveis do fármaco na luz intestinal na medida em que o paciente melhora as condições de saúde; este fato, entretanto, não é referendado por outros autores, visto que mais de 50% das recorrências são por reinfecção e o restante por recaídas a partir dos esporos do Cd remanescentes que não são atingidos pelos antibióticos e podem não ser eliminados pelo peristaltismo, particularmente em casos de doença diverticular do cólon associada. Por via parenteral, o metronidazol em pacientes com DCd pode produzir níveis bactericidas nas fezes através de sua parcial eliminação biliar, diminuição da reabsorção do fármaco eliminado na bile por causa da diarreia e por secreção colônica, entretanto em níveis que podem ser inferiores ao uso por via oral. A resistência dos anaeróbios ao metronidazol é incomum, embora pareça estar aumentando principalmente em

alguns cocos Gram-positivos, mas não em relação ao Cd, onde é muito rara; sabe-se que a maioria das recorrências do Cd não são por resistência ao metronidazol.

Nos esquemas usados habitualmente, o metronidazol é um medicamento bem tolerado. Os efeitos adversos mais relatados são gosto metálico, náusea, vômitos, azia, diarreia ou prisão de ventre. Eventualmente podem ocorrer reações alérgicas, mas não são comuns. Raramente hepatite e pancreatite já foram descritas. A urina pode ficar de cor vermelho escuro durante o seu uso. Em doses mais altas ou em tratamentos mais prolongados podem surgir reações neurológicas, principalmente polineuropatia periférica, neurite óptica, tonteiras, depressão, insônia e, mais raramente, psicoses. Recomenda-se não se ingerir bebidas alcoólicas até 1 dia após o término do tratamento, pois pode haver uma reação *dissulfiram-like*. Em nível experimental relatam-se propriedades mutagênicas e carcinogênicas com o medicamento. Em seres humanos, vários estudos não conseguiram demonstrar a relação entre câncer e o uso do medicamento, mas alguns autores recomendam mais pesquisas para as conclusões definitivas. Na gravidez o Federal Drug Administration (FDA) o classifica como fármaco B, entretanto há muita discussão sobre o uso deste fármaco, sobretudo no primeiro trimestre da gestação. Vários autores recomendam evitar o medicamento durante toda a gestação e só admitem usá-lo quando não houver outras opções adequadas. No

puerpério também deveria ser evitado, pois elimina-se no leite em quantidade que pode dar um gosto amargo, dificultando a amamentação, podendo levar à recusa da mamada pelo recém-nascido.

O metronidazol, principalmente por via oral, é um medicamento de custo acessível e facilmente disponível e por isto ainda bastante usado em nosso meio.

O tratamento das formas leve e moderada da DCd, na maioria dos *guidelines* mais recentes, em adultos deve ser realizado preferencialmente com a vancomicina VO ou com a fidaxomicina, esta última ainda não disponível no Brasil. Habitualmente o tratamento com o metronidazol só é indicado quando não há possibilidade de usar a vancomicina ou a fidaxomicina; recomenda-se que nestes casos seja feito em pacientes com formas leves ou moderadas, sem a presença de fatores de risco de gravidade ou recorrências. Deve-se acompanhar atentamente a resposta, que em geral se faz em 5 a 7 dias. Os resultados são inferiores aos da vancomicina e aos da fidaxomicina, bem como a frequência de recorrências é maior com o seu uso (Quadro 6).

Em Pediatria há carência de estudos prospectivos comparando o metronidazol com a vancomicina. Desta forma, alguns autores consideram que o metronidazol poderia ainda ser a primeira opção em crianças para o tratamento das formas leves da DCd,<sup>(13,24)</sup> enquanto outros colocam em patamar de igualdade a vancomicina e o metronidazol,<sup>(43,45)</sup> entretanto sem sugerir

a superioridade da vancomicina nestas formas (ver Quadros 8 e 9, adiante).

A grande vantagem do metronidazol é o seu menor custo, com boa tolerância nos esquemas habituais e sem os atuais e preocupantes problemas de uso da vancomicina exercendo pressão seletiva para os enterococos resistentes (VRE) no âmbito hospitalar. As doses recomendadas para os adultos são de 500mg, VO, 3 vezes/dia, ou 250mg, VO, por dose, 4 vezes/dia durante, ambos, 10 a 14 dias. Quando a via oral estiver impedida, o metronidazol pode ser usado por via EV, na dose de 500mg, a cada 8 horas, por 10 a 14 dias, podendo-se passar para a via oral assim que o paciente tiver condições de ingestão adequada, e completar o tempo recomendado.

A pesquisa de toxina do Cd pode permanecer positiva até 6 semanas após o término do tratamento, daí não ser recomendada para controle de cura e nem para novo tratamento em assintomáticos. A melhora da febre, dor abdominal, diarreia e da leucocitose costuma aparecer na maioria dos pacientes em 2 a 5 dias de tratamento; com 7 dias o paciente deve estar com plena resposta. A resposta da cepa NAP1/BI/027 ao metronidazol normalmente é mais lenta que nas cepas menos virulentas.

### **Vancomicina**

É um antibiótico glicopeptídeo, ativo contra cocos e bacilos Gram-positivos, aeróbios e anaeróbios, incluindo o Cd. Age

inibindo a síntese da parede celular das bactérias em multiplicação, levando à sua lise osmótica, sendo, portanto, um antimicrobiano primariamente bactericida. Embora a resistência dos cocos Gram-positivos aeróbios seja um problema crescente, em relação ao Cd a resistência é um evento raro. Para as infecções piogênicas comuns, o medicamento é usado por via venosa, entretanto para a DCd esta via é ineficaz, pois o que importa são as concentrações do medicamento na luz intestinal. Por via oral somente quantidades ínfimas da vancomicina são absorvidas; isto torna este antibiótico excelente para tratar o Cd, atingindo concentração elevada sem determinar os efeitos adversos sistêmicos do glicopeptídeo. Em casos fulminantes as doses mais elevadas são indicadas pela maioria dos autores e alguns sugerem monitorar os níveis de vancomicina, apesar da sua pequena absorção por esta via e do baixíssimo risco de lesão renal. A formulação oral em cápsulas<sup>(46)</sup> não existe no comércio do Brasil. Propõem-se então quebrar a ampola e administrar o antibiótico em sua apresentação venosa por via oral. Esta conduta é feita também em países onde as cápsulas são disponíveis, mas o custo delas é muito maior que os da apresentação injetável. Alguns pacientes referem gosto ruim, mas nada que impeça o seu uso desta forma. Estudos comparativos entre o uso de vancomicina em cápsulas e a apresentação venosa usada por via oral não mostram diferenças de resultados entre as duas formulações.<sup>(46)</sup>

Recomenda-se não administrar a vancomicina junto com a colestiramina, visto que ela pode se ligar à colestiramina e diminuir sua ação antimicrobiana.

Nas formas leves e moderadas de adultos a vancomicina é a melhor alternativa entre nós, visto que a fidaxomicina não existe ainda no Brasil e o metronidazol dá resultados inferiores às duas. Na maioria dos autores e *guidelines* a vancomicina é usada na dose de 125mg, VO, de 6/6 horas, durante 10 a 14 dias (ver Quadro 6). As doses podem ser aumentadas sem efeitos adversos adicionais, porém nestas formas não há vantagem de se usar doses maiores nos estudos comparativos. Em geral a resposta se faz sentir em 2 a 5 dias. Em algumas situações especiais a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enemas ou por sonda nasogástrica, gastrostomia ou ileostomia. A vancomicina por via oral pode ser usada durante a gestação sem problemas adicionais. Existe o temor de que o uso mais generalizado da vancomicina na DCd possa contribuir para exercer pressão seletiva nos enterococos resistentes à vancomicina. Em crianças não se demonstrou a superioridade da vancomicina sobre o metronidazol para estas formas.

### ***Fidaxomicina***

É um antibiótico macrocíclico. Apresentado por via oral em comprimidos de 200mg para adultos. É primariamente bactericida, atua na síntese do RNA inibindo a RNA

polimerase da bactéria. Age somente em Gram-positivos e desta forma produz menos alterações na microbiota intestinal, preservando os Gram-negativos. Boa atuação no *C. difficile* e a resistência é um fenômeno considerado incomum, visto que a sua indicação clínica quase que exclusiva é a DCd, além do uso mais restrito pelo preço elevado. Este fármaco quase não é absorvido por via oral, agindo topicamente na luz intestinal, e com isto os efeitos adversos são incomuns, citando-se manifestações alérgicas, em geral de pequena gravidade, além de náusea, vômitos e constipação ocasionais, de intensidade leve a moderada. Embora não haja estudos em humanos, não foram descritas alterações em animais durante a gravidez, sendo classificada na categoria B pelo FDA. Em geral não há necessidade de ajustes na insuficiência renal, hepática e nos idosos. De acordo com os *guidelines* a fidaxomicina ou a vancomicina são as primeiras alternativas para tratar as formas leves e moderadas da DCd e ambas são mais ativas do que o metronidazol. É usada em adultos na dose de 200mg, 2 vezes/dia, durante 10 dias. Vários *guidelines* a consideram superior à vancomicina em relação à menor taxa de recorrências.<sup>(47,48)</sup>

Ainda não é comercializada no Brasil, porém nos Estados Unidos, segundo anúncio promocional na internet, a caixa com 20 comprimidos, que dá para um tratamento, custa US\$ 4459,24 e segundo o Lexicomp /UPTODATE o valor por comprimido é US\$ 255,73 (consulta feita em 29/12/2021).

#### 7.4. Formas graves

A vancomicina é considerada a primeira opção para esta apresentação clínica da DCd.<sup>(9)</sup> Os estudos comparativos com o metronidazol mostram clara superioridade da vancomicina, embora a atuação *in vitro* seja semelhante em ambas, do mesmo modo que as taxas de recorrência da doença (cerca de 25%). A vancomicina é recomendada na dose de 125mg, VO, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias. Alguns autores defendem o uso de doses maiores de vancomicina, de 250mg a 500mg, VO, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias; alguns estudos comparativos nas formas graves não complicadas não mostram diferenças nos resultados usando as doses maiores, embora não se observem efeitos adversos adicionais, já que esse medicamento quase não é absorvido por via oral. Se houver dificuldade em se usar a via oral, a vancomicina pode ser prescrita sob a forma de enemas de retenção em doses de 500mg em 100mL a 500mL de soro fisiológico de 6/6 horas; cita-se também o seu uso por sonda nasogástrica, gastrostomia e ileostomia. A fidaxomicina é apontada como uma alternativa para as formas graves, com resultados semelhantes ou superiores aos da vancomicina em estudos comparativos. Na impossibilidade das duas primeiras opções, pode ser usado o metronidazol, 500mg, EV, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias, entretanto os resultados são claramente inferiores aos da vancomicina e aos da fidaxomicina. Nestas circunstâncias citam-se algumas tentativas com

a tigeciclina EV,<sup>(42)</sup> porém a experiência ainda é pequena para se recomendar com mais segurança. Nos casos graves vários autores, em função da possível evolução com complicações cirúrgicas, sugerem que um cirurgião se junte ao grupo que acompanha o paciente para ajudar no diagnóstico mais precoce de alguma complicação de tratamento cirúrgico.

#### 7.5. Formas graves complicadas ou fulminantes

Estes pacientes devem ter um acompanhamento multidisciplinar, com a participação da gastroenterologia, da infectologia e da medicina intensiva; é recomendado que sejam também acompanhados pela cirurgia, de modo a garantir decisões rápidas e ágeis em relação às possíveis indicações cirúrgicas.

A reposição hidroeletrólítica, normalização do equilíbrio ácido básico e nutricional, inclusive os níveis da albumina, e monitorar a função renal e as múltiplas disfunções orgânicas, quando presentes, são fundamentais. Diagnóstico precoce e tratamento agressivo do choque são as principais citações dos diversos *guidelines* neste item do tratamento.

O *C. difficile* deve ser tratado preferencialmente com vancomicina, 500mg, VO, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias. A maioria das referências sugere a associação com o metronidazol, 500mg, EV, 3 vezes/dia, por 10 a 14 dias. Nos casos em que a via oral está

## Quadro 6

Tratamento em adultos das formas leves, moderadas, graves e graves complicadas da doença causada pelo *Clostridioides difficile*, primeiro episódio, de acordo com as referências: 2, 3, 6, 7, 8, 9, 16, 24, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 49, 50

<b>Tratamento das formas leves ou moderadas possíveis de se fazer no Brasil</b>
1- Vancomicina: 125mg, VO, 4 vezes/dia, durante 10 a 14 dias, esquema preferencial
2- Metronidazol: 500mg, VO, 3 vezes/dia, 10 a 14 dias, quando não é possível fazer a vancomicina e para casos sem fatores de risco de gravidade ou de recorrências
<b>Tratamento das formas leves ou moderadas não disponíveis no Brasil</b>
3- Fidaxomicina: 200mg, VO, 2 vezes/dia, 10 dias
<b>Tratamento das formas graves</b>
4- Vancomicina no esquema 1
5- Fidaxomicina no esquema 3 (não disponível no Brasil)
<b>Tratamento das formas graves complicadas e fulminantes</b>
6- Vancomicina, 500mg, VO*, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias associada ao
7- Metronidazol** 500mg, EV, 3 vezes/dia, por 10 dias

\* A vancomicina pode ser feita por sonda nasogástrica, clister, por ileostomia ou gastrostomia (ver o texto)

\*\* Ver possibilidade de tigeclina quando não há disponibilidade do metronidazol EV

impedida ou prejudicada, a vancomicina pode ser ministrada sob a forma de enema de retenção, 500mg diluídos em 100mL a 500mL de soro fisiológico de 6/6 horas, por cateter colônico ou por sonda nasogástrica. A fidaxomicina, embora tenha boa atuação nas formas graves, aparece menos nas recomendações das formas complicadas e fulminantes em virtude da falta de mais trabalhos neste tipo de paciente, contudo é citada em alguns *guidelines* associada ao metronidazol.

O tratamento cirúrgico deve ser considerado nos enfermos que não respondem aos esquemas propostos, mesmo com a antibioticoterapia correta, após um período

que varia nos diversos autores entre 2 e 5 dias, em média de 3 dias; outras situações em que a cirurgia deve ser considerada são a hipotensão arterial requerendo terapia vasopressora, sinais clínicos de sepse com disfunção orgânica, principalmente pulmonar e renal; alterações mentais, reação leucemoide, lactato igual ou acima de 5 mmol/l, aparecimento de íleo, evolução fulminante, perfuração intestinal, megacólon tóxico não responsivo e enterite necrosante. O momento de decidir a cirurgia tem critérios incertos, baseando-se em dados subjetivos, embora deva ser realizada antes do agravamento extremo do quadro do doente. As cirurgias mais citadas são

a colectomia total, a colectomia subtotal com ileostomia, sem remover o reto; em um segundo momento após a melhora, é feita a anastomose íleo-retal. A colectomia segmentar tem dado resultados inferiores comparados à colectomia total ou subtotal com ileostomia<sup>(8,31,40,51)</sup> Alguns trabalhos têm defendido a realização de ileostomia por laparoscopia, seguida de lavagem do colo e administração de vancomicina de 6/6 horas pela ileostomia; alguns resultados iniciais parecem promissores, sobretudo em pacientes sem condições cirúrgicas adequadas, entretanto há necessidade de mais pesquisas para uma melhor conclusão acerca desta proposta.

A tigeciclina tem atividade contra *C. difficile* e vem sendo estudada em alguns trabalhos observacionais, principalmente em casos graves que não estão respondendo bem aos tratamentos convencionais, substituindo o metronidazol. Embora sem estudos randomizados, vários autores consideram que há potencial no seu uso. Recomenda-se 100mg de dose de ataque EV, seguida de 50mg, 2 vezes/dia, durante 10 dias.<sup>(24)</sup> Alguns trabalhos citam o uso da tigeciclina associado à vancomicina, porém as casuísticas são pequenas para se tirar conclusões.<sup>(42)</sup>

Em casos não responsivos, refratários aos antibióticos, propõe-se o transplante microbiota fecal, tentativa principalmente nos pacientes com alto risco cirúrgico; deve ser decidido caso a caso, embora haja alguns resultados favoráveis ainda sem conclusões definitivas.<sup>(42)</sup>

## 7.6. Formas recorrentes

### 7.6.1. Primeira recorrência

As recorrências em geral acontecem em até 8 semanas após terminar-se o tratamento de um episódio de DCd, embora várias referências considerem este período entre 4 e 12 semanas. Na prática não se diferencia a recaída de reinfecção, visto que seria necessária a genotipagem, pouco disponível na prática clínica fora das instituições de pesquisa.

A maioria dos autores considera que na primeira recorrência devem ser aplicadas as regras gerais do tratamento do primeiro episódio da DCd. Se a apresentação for leve ou moderada ou grave, a escolha habitual recai na vancomicina ou, quando for disponível, a fidaxomicina, considerada superior nesta indicação; o metronidazol só deverá ser usado quando não houver nenhuma das duas drogas preferenciais. Se a recorrência for grave e complicada ou fulminante, indica-se a vancomicina, associando-se o metronidazol por via EV. A razão da conduta prende-se ao fato de que as recorrências são causadas por reinfecções ou recidivas a partir de esporos remanescentes no cólon ou reinfecção; a resistência do Cd ao metronidazol, à vancomicina e à fidaxomicina é considerada muito rara, sabendo-se que nenhum desses fármacos tem atuação nos esporos. Registre-se que a fidaxomicina é apontada como a melhor opção para tratar a DCd quando o risco de recorrência é aumentado, superior neste quesito aos dois outros medicamentos.<sup>(37)</sup> No tratamento da primeira

recorrência, nos locais onde é disponível, sugere-se ainda associar à vancomicina o bezlotoxumab (anticorpos monoclonais contra a toxina B do Cd, não comercializado no Brasil), conduta que melhora o resultado de evitar novas recorrências principalmente no grupo de enfermos com risco aumentado de recorrências e quando não existir a fidaxomicina como alternativa. Outras opções referidas na literatura, em sua maioria acrescentaram pouco ao tratamento tradicional e serão revistas em tópico adiante.

### **7.6.2. Segunda e demais recorrências**

Mesmo nas formas leves ou moderadas indica-se o glicopeptídeo no esquema tradicional; após completar o tratamento padrão de 10 a 14 dias com a vancomicina, vários *guidelines* sugerem usar a vancomicina com retirada progressiva e pulsada. O esquema mais proposto é fazer a vancomicina, 125mg, VO, 4 vezes/dia, por 14 dias; em seguida 1 semana de vancomicina 125mg, VO, 2 vezes/dia, depois a vancomicina 125mg, 1 vez/dia por 7 dias, seguida de vancomicina 2 a 3 vezes/semana por 2 a 8 semanas (ver Quadro 7, adiante). Os resultados com os esquemas pulsados e com retirada progressiva da vancomicina mostram-se melhores neste contexto e são recomendados em vários *guidelines*. A tolerância destes tratamentos é boa, pois a vancomicina por via oral habitualmente não determina efeitos adversos tóxicos sistêmicos. Quando disponível, a fidaxomicina também é proposta não só no esquema tradicional,

como também de forma mais prolongada, sendo 5 dias de fidaxomicina, 200mg, VO, por 5 dias, seguido de 200mg, VO, em dias alternados até completar 10 doses; alguns trabalhos referem resultados melhores com este esquema, quando comparado ao tradicional nos casos recorrentes. Outra proposta que tem produzido resultados em alguns pacientes é a associação com o bezlotoxumab, na dose de 10mg/kg, dose única, EV, seja com a vancomicina ou com a fidaxomicina; infelizmente este medicamento ainda não é disponível no Brasil e o seu custo é muito elevado, US \$ 4650,00 por uma ampola de 1g.

Alguns *guidelines* indicam realizar o tratamento habitual com a vancomicina e em seguida utilizam a rifaximina 400mg, VO, 3 vezes/dia durante 20 dias, ou a nitazoxanida (para adultos) 500mg, VO, de 12/12 horas, durante 10 dias, conduta que beneficia alguns pacientes.

Na terceira ou demais recorrências muitas propostas têm sido feitas. Se o paciente já utilizou o esquema pulsado ou o com retirada progressiva da vancomicina, o transplante de microbiota fecal e o uso da fidaxomicina e do bezlotoxumab parecem as alternativas com melhor base científica na atualidade.

### **7.7. Outras opções de tratamento da DCd**

Alguns médicos experientes costumam dizer que quando temos muitas propostas para tratar uma determinada patologia é um sinal de que nenhuma delas satisfaz

plenamente. Existem muitas tentativas de tratamento da DCd que se filiam resumidamente a quatro linhas de ação. A primeira é constituída por medicamentos antimicrobianos que atuam diretamente no Cd. O segundo grupo reúne as tentativas de restaurar a microbiota alterada do cólon. A terceira linha congrega medidas que têm como objetivo favorecer a eliminação das toxinas do Cd. A última linha tenta favorecer a resposta imune contra o Cd, seja com imunoglobulinas, anticorpos monoclonais ou com tentativas de vacinação. Em seguida serão analisadas as principais propostas dentro de cada um dos quatro grupos e os seus resultados na prática clínica até a atualidade.<sup>(29)</sup>

### **7.7.1. Primeiro grupo de opções para a DCd: outros antimicrobianos**

A fidaxomicina está entre as principais alternativas de tratamento DCd e já foi comentada, porém não está disponível no Brasil. No grupo pediátrico a experiência é muito limitada, entretanto indicam atuação semelhante à dos adultos. Nas formas recorrentes poderia ser usada em crianças com mais de 6 meses e menos de 6 anos, 16mg/kg por dose, 2 vezes/dia, durante 10 dias; em crianças com 6 ou mais anos, 200mg por dose, 2 vezes/dia, por 10 dias.<sup>(49)</sup> Este medicamento precisa de mais estudos no grupo pediátrico.

A rifaximina pertence à classe das rifamicinas. Inibe a síntese do RNA bacteriano

ligando-se à subunidade beta da RNA polimerase dependente do DNA bacteriano. A rifaximina atua numa gama variada de microrganismos, incluindo alguns cocos Gram-positivos aeróbios e anaeróbios, Cd, enterobactérias e protozoários, como a *Giardia* sp. e *Cryptosporidium* sp. Apesar disto, a maioria dos autores considera que ela causa poucas alterações na microbiota intestinal, e este fato não facilitaria a recorrência da DCd quando for usada. Este antibiótico tem sido referido na literatura no tratamento da diarreia dos viajantes quando causada pela *Escherichia coli* não invasiva, como coadjuvante no tratamento na prevenção da encefalopatia hepática, na síndrome do cólon irritável e nas infecções pelo Cd. Usado somente por via oral, o medicamento quase não é absorvido (0,4%), atingindo elevadas concentrações na luz intestinal e nas fezes, entretanto os níveis sistêmicos são muito baixos; não há interferência da alimentação na sua atuação. Sua tolerância é boa, eventualmente produzindo flatulência, dor abdominal, náusea, vômitos, constipação, tonteados e raramente outros.<sup>(52)</sup> Na gravidez é classificado como fármaco da classe C do FDA. Há poucas informações para o seu uso na lactação e em crianças com menos de 12 anos. Mais de 97% do medicamento são eliminados nas fezes de forma imutável. Um dos principais problemas referidos com o uso deste antibiótico é a facilidade com que são selecionados mutantes resistentes, principalmente após o quinto dia de uso. Na maioria das vezes a resistência aparece

por alteração do sítio do cromossoma alvo do antimicrobiano; este é um impedimento importante ao seu uso mais disseminado, pelo menos é o que se teme.

Vários autores citam o uso de rifaximina no tratamento da forma recorrente da DCd, em continuidade ao uso da vancomicina seja no esquema convencional de 10 a 14 dias, seja no esquema pulsado com retirada progressiva do medicamento. Os resultados deste esquema sequencial são considerados bons para tratar e prevenir recorrências do Cd, constituindo-se em mais uma opção a ser tentada nestes casos, com uma razoável base científica.<sup>(7,29)</sup> A rifaximina existe à venda no comércio brasileiro, embora o custo seja relativamente elevado para a média dos pacientes. A rifaximina é usada na maioria das referências em adultos na dose de 400mg, VO, 3 vezes/dia, durante 20 dias (após usar a vancomicina nas formas recorrentes). Em alguns países, incluindo o Brasil, os comprimidos são apresentados na dosagem de 550mg; algumas referências indicam usar a rifaximina na dose de 550mg, VO, 2 vezes/dia, durante 14 dias.<sup>(7)</sup> A rifaximina também tem sido sugerida para tratar as formas recorrentes da DCd em crianças, após o uso da vancomicina. Em crianças com mais de 12 anos as doses são as mesmas dos adultos. Nas crianças com menos de 12 anos as doses na DCd não são bem estabelecidas. Em outras condições citadas anteriormente, a rifaximina tem sido recomendada na dose de 10mg a 30mg/kg/dia, com a dose máxima diária de 1,2g (3

comprimidos de 400mg ou 2 comprimidos de 550mg), por 14 dias. Para esta indicação esse medicamento ainda não está oficialmente aprovada pelo FDA em crianças.

A teicoplanina apresenta boa eficácia contra o Cd *in vitro*. Também é um glicopeptídeo e possui características muito parecidas com a vancomicina. Apresenta espectro antimicrobiano semelhante ao da vancomicina, incluindo atuação no Cd. Por via oral não é absorvida e atinge altas concentrações na luz intestinal. Alguns trabalhos comparativos mostram uma ação na DCd igual à da vancomicina, embora com casuística pequena. Recomendam-se mais estudos para conclusões mais sólidas, embora tudo indique que é mais uma alternativa, mas que não acrescenta à vancomicina. A teicoplanina é usada na dose de 100mg, VO, de 12/12 horas; como não há apresentação oral, tem-se utilizado a apresentação injetável por via oral, sugerida inclusive nas instruções do laboratório fabricante.

A nitazoxanida, já bem conhecida em outras indicações, tem atuação *in vivo* e *in vitro* no Cd comparável ao metronidazol, além da ação em alguns protozoários, helmintos, outras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Cerca de 2/3 do medicamento são eliminados nas fezes de forma ativa. Tem sido estudada mais nas formas recorrentes em esquema dando continuidade à vancomicina. É usada na dose de 500mg, VO, 2 vezes/dia, durante 10 dias. Embora liberada para outras indicações em pediatria, a nitazoxanida,

embora citada, ainda não foi oficialmente liberada para tratar DCd.<sup>(13)</sup>

O ácido fusídico e a bacitracina são referidos na literatura como ativos no Cd, entretanto com atuação classificada como inferior à vancomicina. Faltam estudos e o *guideline* da Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) coloca estes antimicrobianos entre os fármacos em que as evidências para o uso clínico são incertas no momento; a linezolida também é ativa no Cd, porém a experiência clínica ainda é ínfima, não havendo base sólida para o uso clínico.

A tigeciclina é uma tetraciclina de largo espectro e considerada ativa contra o Cd. Existem algumas referências positivas limitadas a casos graves e complicados e alguns refratários. É um antibiótico administrado por via parenteral de largo espectro e pode ser considerado em casos em que se tem clínica de abdome agudo. Em relação ao DCd, seu papel ainda é duvidoso porque a experiência é pequena. Alguns autores a citam como alternativa ao metronidazol injetável nos casos graves e complicados, visto que atinge níveis fecais teoricamente suficientes para agir no Cd. Precisa-se de mais estudos, sobretudo prospectivos, para que a tigeciclina seja indicada com mais propriedade.<sup>(24)</sup>

Vários trabalhos citam ridinilazol<sup>(1)</sup> como um fármaco promissor, em fase 3 de pesquisa, e os resultados preliminares mostram efetividade semelhante à da vancomicina, contudo são necessários trabalhos

mais detalhados para estabelecer seu real papel no tratamento da DCd.

Existem algumas publicações com outros medicamentos, como o cadazolid e surotomicina, porém muito prematuras para ser indicadas.

### **7.7.2. Tentativas de restaurar a microbiota do cólon**

#### *Transplante de microbiota fecal (TMF)*

Os bons resultados do transplante de microbiota fecal no tratamento e na prevenção das recorrências da DCd já são fato indiscutível.<sup>(15,53,54)</sup> Sabe-se que durante a DCd importantes alterações ocorrem na microbiota fecal, culminando com a facilitação da instalação e multiplicação do Cd no trato gastrointestinal. O trato gastrointestinal alberga uma complexa microbiota, constituída por muitas espécies, principalmente de bactérias. Dentre os papéis benéficos para o hospedeiro executados pela microbiota destacam-se a síntese de vitaminas e de outros nutrientes, a fermentação dos hidratos de carbono, o desdobramento da bile e de hormônios do hospedeiro, a exclusão por competição dos patógenos que aí chegam, além de influenciar no desenvolvimento e maturação do sistema imune intestinal. A composição da microbiota é afetada principalmente pelo uso de antibióticos os quais podem remover microrganismos que servem de barreira e proteção da mucosa. O Cd é um dos patógenos que pode se aproveitar destas mudanças

e multiplicar-se produzindo a DCd. Ainda não se sabe com precisão quais bactérias são mais importantes neste processo. A ideia do transplante de microbiota fecal é restabelecer o equilíbrio da microbiota e interromper o ciclo causador das recorrências, impedindo a reinstalação do Cd.

A maioria dos *guidelines* indica o TMF a partir da segunda ou da terceira recorrência, quando falharam os tratamentos antibióticos tradicionalmente indicados (Quadro 7). A primeira etapa do TMF consiste na seleção

de doadores; em geral dá-se preferência a indivíduos jovens e saudáveis, comumente familiares do paciente. Alguns centros, por questões econômicas, construíram um *pool* de doadores que é acionado sempre que necessário e nos quais já foram realizados os questionários e exames necessários, fazendo-se apenas as devidas atualizações. Na seleção é feito um minucioso questionário para diminuir a probabilidade de transmissão de agentes pelas fezes ao receptor. Após aprovação no minucioso questionário

#### Quadro 7

Tratamento em adultos das formas recorrentes do *Clostridioides difficile*, de acordo com as referências 2, 3, 7, 8, 9, 16, 24, 29, 32, 35, 36, 37, 53

<b>Primeira recorrência</b>
Tratar como o episódio inicial. Veja no Quadro 6
<b>Segunda ou mais recorrências. Esquemas possíveis no Brasil</b>
1- Vancomicina: 125mg, VO, de 6/6 horas, durante 10 a 14 dias
2- Vancomicina com retirada progressiva e pulsado Vancomicina: 125mg, VO, de 6/6 horas, por 2 semanas Vancomicina: 125mg, VO, de 12/12 horas, por 1 semana Vancomicina: 125mg, VO, 1 vez/dia, por 1 semana Vancomicina: 125mg, VO, a cada 2 ou 3 dias, por 2 a 8 semanas
3- Vancomicina seguida da rifaximina Vancomicina: 125mg, VO, de 6/6 horas, durante 10 a 14 dias, seguida de rifaximina, 400mg, VO, 3 vezes/dia, por 20 dias
4- Vancomicina nos esquemas 1 ou 2 ou 3, seguida de Transplante de microbiota fecal, respeitadas as contraindicações (ver texto)
<b>Esquemas para recorrências recomendados, mas não disponíveis no Brasil</b>
5- Fidaxomicina, 200mg, VO, 2 vezes/dia, por 10 dias
6- Fidaxomicina, 200mg, VO, 2 vezes/dia, por 5 dias, seguida de 200mg, VO, em dias alternados, 10 doses
7- Fidaxomicina, esquemas 5 ou 6, associada ao bezlotoxumab, dose abaixo
8- Fidaxomicina, esquemas 5 ou 6, seguida de transplante de microbiota fecal
9- Vancomicina, nos esquemas 1, 2 ou 3, associadas ao bezlotoxumab, 10mg/kg, EV, dose única

o doador é submetido a uma bateria de exames incluindo sorologia para o HIV, HTLV 1 e 2, HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, sorologia para sífilis, exame parasitológico para excluir helmintos e protozoários, com destaque para a giardíase, amebíase, criptosporidiose e estrongiloidíase, entre outros, coprocultura para o Cd e para bactérias enteropatogênicas; investigação de alguns vírus; estes exames podem ser ampliados dependendo das informações obtidas com o doador e com os dados epidemiológicos locais. A experiência dos grupos que realizam este procedimento é a de que o número de complicações é muito baixo, desde que o *screening* de doadores seja bem executado.

Em relação aos receptores do TMF, os fatores de exclusão mais citados são: 1) pacientes em uso de esquemas pesados de imunossupressores, incluindo doses elevadas de corticoides, agentes biológicos produtores de depleção de linfócitos, agentes anti-TNF, quimioterapia antineoplásica, entre outros; 2) portadores de cirrose descompensada, AIDS em fase avançada, transplante recente de medula óssea, além de outras causas de grave imunodeficiência. Alguns autores incluem ainda a gravidez.

O material fecal é coletado do doador, filtrado para retirada de partículas sólidas e diluído em salina. A infusão deve ser feita preferentemente dentro de 6 horas. Recomenda-se um curso com vancomicina até a véspera do procedimento. O receptor deve realizar um preparo intestinal semelhante ao utilizado para realizar colonoscopia, com

o objetivo de diminuir a carga de Cd no cólon antes da instilação do material fecal.

A melhor via para se realizar o TMF ainda é discutida. Pode ser utilizado enema de retenção, administração por colonoscopia, por tubo nasogástrico ou por gastroscopia e uso de cápsulas. Discute-se qual seria a melhor via, devendo-se avaliar caso a caso qual o melhor procedimento.

Os resultados do TMF nas formas recorrentes, a partir da terceira recorrência, têm boas taxas de sucesso na maioria dos estudos, fato que explica a sua indicação nos *guidelines*. Espera-se em futuro próximo que dentre as mais de 1.200 espécies existentes na microbiota fecal possam ser identificadas as de real importância no restabelecimento do equilíbrio e preparar cápsulas que resolvam o problema sem a rotina trabalhosa de hoje.

No grupo pediátrico os trabalhos utilizando TMF são limitados, e embora referidos em algumas rotinas a sua indicação ainda não é consensual e precisa ser discutida caso a caso (Quadros 8 e 9).<sup>(13,45)</sup>

### *Probióticos*

Os probióticos são microrganismos em princípio não patogênicos, capazes de colonizar a mucosa colônica e aumentar a sua resistência contra a colonização de bactérias patogênicas. Os produtos disponíveis em geral incluem várias espécies de bactéria *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, que fazem parte da microbiota intestinal normal; o

## Quadro 8

Tratamento da DCd em crianças, primeiro episódio, de acordo com as referências 13, 16, 24, 45, 55

<b>Formas leves e moderadas</b>
1- Metronidazol*, 30mg/kg/dia, VO, por 10 dias, fracionada de 6/6 horas, máximo de 500mg por dose ou 2- Vancomicina: 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, por 10 dias, máximo de 125mg por dose
<b>Formas graves</b>
3- Vancomicina: 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, por 10 dias, máximo de 125mg por dose
<b>Formas graves fulminantes ou complicadas</b>
4- Vancomicina**: 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, por 10 dias, máximo de 500mg por dose, associada a 5- Metronidazol: 30mg/kg/dia, EV, por 10 dias, fracionada de 6/6 horas, máximo de 500mg por dose (associada à vancomicina)

\* Vários autores consideram o metronidazol a primeira escolha em crianças para tratar as formas leves e moderadas; outros consideram no mesmo patamar a possibilidade de fazer a vancomicina VO

\*\* Na impossibilidade da via oral, a vancomicina pode ser feita em enema, máximo de 500mg em 100mL de solução salina (volume de solução salina de acordo com a idade), de 8/8 horas

fungo *Saccaromyces boulardii* também é um agente probiótico bastante citado. Com o uso de antibióticos, a microbiota intestinal tem o seu equilíbrio afetado, podendo nesta ocasião ser infectada pelo Cd. Os probióticos, em tese, colonizam a mucosa intestinal, produzem ácidos bactericidas e peptídeos, competem pelos nutrientes e pela adesão nos colonócitos, dificultando a instalação do Cd. Os probióticos também produzem produtos bactericidas e podem inibir a fixação das toxinas A e B do Cd. Em teoria, estas seriam as bases principais do seu uso na DCd.<sup>(15,56)</sup>

Na prática clínica o uso de probióticos na prevenção ou como coadjuvante no tratamento da DCd é um assunto em aberto, com muita discussão e insegurança na literatura.

Vários encontros científicos têm sido organizados para discutir o assunto, mas estão faltando trabalhos prospectivos bem conduzidos cientificamente, com metodologia mais homogênea para que se possam fazer comparações e tirar conclusões sobre o tema, como o publicado no Lancet em outubro de 2013<sup>(2)</sup> em que o autor, estudando lactobacilos e bifidobactérias, com uma casuística de 1.470 pacientes idosos, metodologia adequada, não encontrou evidências da sua atuação na prevenção da DCd, comparada com o grupo de 1.471 enfermos que tomou placebo. As evidências duvidosas, associadas à publicação de casos de fungemia pelo *S. boulardii* em imunodeprimidos, fez com que a maioria dos *guidelines* e revisões mais recentes não os recomendem.<sup>(2,7,16,24,36,37,48)</sup>

## Quadro 9

Tratamento das formas recorrentes da DCd em crianças, de acordo com as referências 13, 16, 24, 42, 55

<b>Primeira recorrência</b>
Tratar como no episódio inicial, de acordo com o Quadro 8
<b>Segunda e demais recorrências</b>
1- Recomenda-se não usar o metronidazol
2- Vancomicina no esquema pulsado e com retirada progressiva (opção 1) Vancomicina 40mg/kg/dia, VO, fracionada de 6/6 horas, máximo de 125mg por dose, durante 7 dias, seguida por Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, 3 vezes/dia, durante 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, 2 vezes/dia, durante 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, 1 vez/dia, durante 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, dias alternados, por 7 dias, seguida de Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, de 3/3 dias, durante 7 dias
3-Vancomicina no esquema pulsado e com retirada progressiva (opção 2) Vancomicina, 10mg/kg/dose, máximo de 125mg por dose, VO, de 6/6 horas, por 14 dias; em seguida Vancomicina na mesma dose e via, de 12/12 horas, durante 7 a 14 dias; em seguida vancomicina na mesma dose, 1 vez/dia, por 7 a 14 dias; em seguida vancomicina na mesma dose a cada 2 ou 3 dias, por 2 a 8 semanas
4- Vancomicina seguida da rifaximina ou da nitazoxanida Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, máximo de 125mg por dose, de 6/6 horas, durante 14 dias; em seguida rifaximina 400mg*, VO, de 8/8 horas, durante 14 dias, ou Vancomicina, 10mg/kg/dose, VO, máximo de 125mg por dose, de 6/6 horas, durante 14 dias; em seguida nitazoxanida, 100mg, VO, de 12/12 horas para crianças de 1 a 3 anos de idade; 200mg, de 12/12 horas para crianças de 4 a 11 anos; 500mg, de 12/12 horas para crianças maiores que 11 anos; todos os esquemas com a nitazoxanida são por VO e durante 10 dias

\* A dose citada refere-se a crianças com mais de 12 anos. As doses pediátricas da rifaximina não são bem estabelecidas na DCd. Veja o texto relacionado à rifaximina

### *Colonização com Cd não toxinogênico*

Os Cd que não têm os genes responsáveis pela produção das toxinas não determinam doença e são encontrados em estudos de portadores assintomáticos. As cepas não toxinogênicas parecem ter efeito protetor contra a infecção das cepas que produzem toxinas, pois competem pelos nutrientes, pelos receptores nas células da

mucosa intestinal e pelo espaço, em tese dificultando a infecção e as recaídas do Cd. Em 1987 houve a comunicação de dois casos de DCd que entraram em remissão após a ingestão oral de cepas não toxinogênicas. Este fato foi demonstrado em infecção de hamsters e porcos com cepas não toxinogênicas protegendo contra as subseqüentes infecções por cepas toxinogênicas.

Do ponto de vista prático não há mais nenhuma comprovação para se utilizar este tipo de tratamento ou prevenção, entretanto não deixa de ser uma linha de pesquisa interessante para dar respostas no futuro.

### **7.7.3. Medidas para eliminar as toxinas produzidas pelo Cd**

Como a doença é causada por toxinas, a ideia do uso de resinas e polímeros para fazerem a ligação e impedir da sua ação parece bastante lógica. O polietilenoglicol tem sido usado antes do TMF para ajudar a reduzir a carga de bactérias e toxinas no cólon e facilitar a colonização pela microbiota que está sendo transplantada. O preparo é semelhante ao de uma colonoscopia. Não há nenhum efeito antibiótico e sua ação é puramente mecânica, funcionando como um laxativo osmótico. Embora haja uma referência de melhora apenas com o laxativo, o seu uso é considerado adjuvante no preparativo do TMF.

A colestiramina e o colestipol são resinas de troca iônica que em tese trocam íons com as toxinas do Cd, formando um complexo não absorvível, fato que diminuiria a sua quantidade livre para se fixar na mucosa, melhorando a doença ou evitando recorrências. Na prática, as evidências de que funcione como terapêutica adjuvante são fracas, embora alguns autores tenham tentado o seu uso, em bases individuais, em função de ser bem tolerada e relativamente de baixo custo. A maioria das rotinas não

utiliza estas resinas, visto que a colestiramina interfere com a ação da vancomicina, ligando-se a ela e diminuindo em cerca de 80% sua ação bactericida. Os poucos defensores do seu uso sugerem administrar a colestiramina 3 horas antes da vancomicina, para evitar a inativação. Discute-se se ela é capaz de interferir também com a ação do metronidazol. Em crianças a colestiramina não é recomendada e tem sido associada a desfecho desfavorável.

O colestipol praticamente não é mais citado para esta finalidade.

O tolevamer é um polímero não antibiótico capaz de ligar-se às toxinas do Cd, diminuindo a sua ação, entretanto não tem ação diretamente contra a bactéria. Trabalhos em hamster e *in vitro* são efetivos. Ao contrário da colestiramina, não interfere com a ação da vancomicina e do metronidazol, contudo aumenta a perda de potássio, havendo apresentações que já vêm com o potássio associado. Alguns autores defendem o seu uso associado aos antibióticos, entretanto a base científica que comprove a sua atuação em humanos é fraca e discutível. A maioria dos *guidelines* atuais, já referidos, não propõem o seu uso.

### **7.7.4. Fortalecer a resposta imunitária do hospedeiro**

Vacinação, principalmente com as toxinas A e B do Cd, é uma ideia interessante e constitui uma linha de pesquisa atual na doença. Em geral os indivíduos que

apresentam as formas recorrentes do Cd têm títulos baixos de imunoglobulinas contra as toxinas do bacilo. Acredita-se que caso se pudesse estimular a produção destes anticorpos específicos a evolução da doença poderia ser melhorada, particularmente no controle das formas recorrentes ou mesmo na prevenção primária. Já se usaram toxoides do Cd em voluntários saudáveis com boa tolerância e resposta de produção de anticorpos. No futuro precisa se estabelecer se nos indivíduos idosos e com comorbidades as vacinas serão imunogênicas. A maioria das pesquisas tem sido realizada em animais. Não há uma vacina para uso clínico.

A falta de resposta humoral adequada às toxinas do Cd representa um importante fator na patogenia da DCd e grande risco de formas recorrentes. A ideia de se usar imunoglobulinas nos hospedeiros que não têm nível adequado de anticorpos poderia ajudar na recuperação clínica, pelo menos em tese. Existem referências de casos de DCd que se beneficiaram com o uso de gamaglobulina em formas recorrentes que não responderam adequadamente aos tratamentos iniciais. Os resultados mais favoráveis com a gamaglobulina são descritos em formas graves ou recorrentes de DCd, atuando como adjuvantes da terapêutica antibiótica. A maioria dos autores considera que faltam estudos prospectivos com metodologia adequada para se poder tirar conclusões e por enquanto a indicação da imunoglobulina é considerada incerta e não

é recomendada pelos *guidelines* da última década das sociedades mais tradicionais.

O uso de anticorpos monoclonais contra a toxina B do Cd, na dose de 10mg/kg por via EV, em um estudo controlado, duplo-cego e randomizado, em 200 enfermos, juntamente com a vancomicina ou metronidazol, foi acompanhado de redução estatisticamente significativa das recorrências, de 25% para 7%. Estudos posteriores comprovaram o benefício do bezlotoxumab (aprovado pelo FDA), que hoje tem papel definido como terapêutica adjuvante aos antibióticos, na prevenção das formas recorrentes da DCd em vários *guidelines*. Infelizmente, é um medicamento de alto custo e ainda não disponível no Brasil. Ao contrário dos adultos, na população pediátrica não há dados disponíveis que permitam a sua indicação.

## 7.8. Prevenção

A infecção pelo Cd se faz na maioria das vezes no ambiente hospitalar, por via fecal-oral. Inúmeros surtos de infecção pelo Cd têm sido descritos. As medidas preventivas visam conter a infecção no paciente que já está infectado e evitar novas colonizações ou infecções a partir dele. As medidas citadas podem ser agrupadas em quatro conjuntos.<sup>(25,40,41,57,58,59)</sup>

### 7.8.1. Medidas para os pacientes, profissionais de saúde e visitantes

Os doentes com DCd devem ficar em quartos individuais, usando banheiros

exclusivos e em precauções de contacto (precauções entéricas). Este isolamento deve iniciar-se assim que houver a suspeita diagnóstica e permanecer no mínimo enquanto durar a diarreia; alguns pesquisadores sugerem até 48 horas após e outros durante toda a permanência no hospital, visto que os esporos podem ser recuperados das fezes em média até 6 semanas após o tratamento efetivo, embora o maior risco de contágio seja na fase aguda. A higienização das mãos é medida crucial, enfatizada por todas as rotinas e deve ser feita antes e após o contato com o paciente. O Cd é resistente ao álcool habitualmente usado, sendo recomendada também a lavagem com água e sabão. O uso de luvas e de capote é obrigatório antes de entrar no quarto e ter contacto com o paciente e os utensílios neles existentes, incluindo os visitantes, devendo ser removidos antes de sair do mesmo. Ações educativas para que estas medidas sejam cumpridas são também importantes. O *screening* de portadores assintomáticos do Cd não é indicado, visto que o seu tratamento não é adequado e não produz resultados práticos. A pesquisa do Cd no ambiente hospitalar, excetuando-se os estudos epidemiológicos, também não modificam as medidas de desinfecção preconizadas para o bacilo, e não é sugerida pelos autores. O diagnóstico rápido dos casos de diarreia em geral e da diarreia associada ao uso de antibióticos é fundamental para que as medidas sejam mais precocemente tomadas de forma racional.

### **7.8.2. Medidas de limpeza e desinfecção ambiental**

Dentro do possível, recomenda-se que todo o material usado no enfermo seja descartável. Os termômetros, se não forem descartáveis, devem ser de uso exclusivo do paciente, bem como estetoscópio e esfigmomanômetro deverão ser adequadamente desinfetados antes de ser utilizados em outros pacientes. O Cd é muito disseminado no ambiente hospitalar. As medidas de limpeza que eliminam os esporos das superfícies existentes são bem indicadas. Os esporos do Cd são resistentes aos produtos de limpeza hospitalar rotineiramente usados. Recomenda-se usar produtos que contenham cloro na proporção de 1.000 a 5.000 partes por milhão; os de 5.000 por milhão são mais efetivos, entretanto tendem a causar mais efeitos corrosivos, daí que deveriam ser indicados mais para a limpeza pesada do chão e dos banheiros.

### **7.8.3. Controle do uso de antimicrobianos**

Idealmente o uso racional dos antibióticos inclui evitar o seu uso desnecessário, particularmente na duração e no número de medicamentos prescritos; este ponto é muito vulnerável na maioria dos hospitais, sobretudo quando não há programas de controle do uso de antibióticos e consultoria especializada disponível. O diagnóstico microbiológico é fundamental para a realização dos ajustes que vão otimizar o tratamento e

permitir reduzir o número e a duração ao melhor tempo indicado. Nos locais onde o Cd é um problema importante, e cada vez mais numerosos, os antibióticos mais envolvidos na DCd, como a clindamicina, as cefalosporinas, carbapenemas, penicilinas de largo espectro e as fluoroquinolonas, devem ter o seu uso controlado, procurando-se usar, quando for possível, antibióticos menos implicados na DCd, como os aminoglicosídeos e o trimetoprim + sulfametoxazol e algumas penicilinas. O uso mais racional dos inibidores de bomba de prótons também é citado em algumas rotinas já referidas.

#### **7.8.4. Quimioprofilaxia. Probióticos**

Os probióticos, citados por alguns autores como preventivos da DCd, na maioria dos *guidelines* não são indicados na profilaxia primária, secundária ou na

terapêutica da DCd por falta de evidências convincentes para a sua utilização.

A quimioprofilaxia para a DCd de forma alguma pode ser medida rotineira, estando indicada somente em situações muito específicas, idealmente avaliadas por parecer especializado do infectologista. A indicação mais citada é a de pacientes que têm história de DCd recorrente e não respondem bem aos tratamentos referidos nesta revisão. Estes enfermos, quando têm de usar antibióticos com indicação indiscutível, podem utilizar profilaticamente a vancomicina, 125mg, VO, a cada 12 ou 24 horas, enquanto durar o curso terapêutico, até 5 a 7 dias após o término da antibioticoterapia de risco. Existem esquemas referidos usando a fidaxomicina, 200mg, VO, por dia enquanto durar a exposição até 5 a 7 dias após o término (não disponível entre nós).

---

## **REFERÊNCIAS**

1. Lessa FC, Gould CV, & Mc Donald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection Epidemiology. Clin Infect Dis (2012), 55(S2):S65-S70.
2. Gerding DN & Johnson S. Infecção por *Clostridium Difficile*, incluindo a colite pseudomembranosa, Volume 1, Cap 129, página 964. In Medicina Interna Harisson, vigésima edição, AMGH editora, Porto Alegre, 2020.
3. Gerding DN, Young VB & Donskey CJ. *Clostridioides difficile* (formerly *Clostridium difficile* infection), in Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennet JF, Dolin R & Blaser MJ, capítulo 243, pg 2933, Ninth edition, 2020.
4. Cooperstock MS. *Clostridium difficile* infection in children: microbiology, pathogenesis and epidemiology, section editor Edwards, MS, In UPTODATE, www.uptodate.com, 2013.
5. Lawson PA, Citron PM, Tyrell KL & Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* how *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole, 1935, Prévot 1938, Anaerobe 40 (2016):95-99.
6. Khanna S & Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. Mayo Cli Proc (2012), 87(11):1106-1117.

7. Khanna S. My treatment Approach to *Clostridioides difficile* Infection. *Mayo Clin Proc*, august 2021: 96 (8):2192-2204.
8. Prehn J van, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 updates on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection* In Press Corrected Proof Published online: October 13, 2021.
9. Abad CLR & Safdar N. A review of *Clostridioides difficile* infection and antibiotic associated diarrhea. *Gastroenterol Clin N Am* 50 (2021): 323.
10. Mc Donald LC & Kutty PK. *Clostridioides difficile* Infection: Prevention and Control 2021, UPTODATE acessado em 29/09/2021.
11. Simor AE. Diagnosis management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review. *JAGS* (2010), 58:1556-1564.
12. NICE. *Clostridioides difficile* Infection: antimicrobial prescribing. NICE Guideline publicado em 23 July 2021, [www.nice.org.uk/guidance/ng199](http://www.nice.org.uk/guidance/ng199)
13. Red Book *Clostridioides difficile* (formerly *Clostridium difficile*) 271-276, Report of the Committee on Infectious Diseases 2021-2024, American Academy of Pediatrics.
14. Tougas SR, et al. Prevalence of detection of *Clostridioides difficile* among asymptomatic children. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2021: 175(10). doi:10.1001/jamapediatrics.2021.2328, aug 2021.
15. Davidovics ZH, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A joint position Paper from The North American Society for Pediatric Gastroenterology, hepatology, and Nutrition and the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2019: 68(1): 130-141.
16. McCollun DL & Rodriguez M. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Cli Gastroenterol Hepatol* (2012), 10: 581-592.
17. Crews DJ. *Clostridioides difficile* infection in children. Clinical features and diagnosis. UPTODATE, 2021, acessado em 18-12-2021.
18. Poylin V, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the management of *Clostridioides difficile* Infection. *Dis Colon Rectum*, 2021: 64:650-668.
19. Tschudin-Sutter S, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clinical Microbiology and Infection*, 24 (2018), 1051-154.
20. Vecchio AL & Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: un update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* (2012) 28:1-9.
21. Safdar N. *Clostridium difficile*: the emerging epidemic. *Mayo Clin Proc*, (2012): 87(11):1037-1039.
22. Ananthakrishnan AN, Issa M & Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* (2009), 38:711-728.
23. Peniche AG, Savidge TO & Dann SM. Recent insights into *Clostridium difficile* pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* (2013), 26:447-453.
24. Barcan L, et al. Recomendaciones intersociedades para diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por *Clostridioides difficile*. *Medicina (Buenos Aires)*, 2020: 80:1-32.
25. Zilberberg MD & Shorr AF. *Preventing Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Crit Care Clin* (2013), 29:11-18.
26. Kordus SL, Thomas AK & Lacy DO. *Clostridioides difficile* toxins and antitoxin therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*, doi.org/10.1038/s41579-021-00600-2.
27. Bartlett JG. Antibiotic Associated Diarrhea. *N Engl J Med* (2002): 346(5): 334-339.
28. Thielman NM & Wilson KH. Antibiotic associated colitis. Cap 96, pg 1375-1387, In *Principles and practice of infectious diseases*, Mandell GL, Bennett JE & Dolin R, seventh edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2009.

29. Lamont T, Bakken J & Kelly CP. *Clostridioides difficile* infection in adults: Epidemiology, Microbiology and Pathophysiology. In UPTODATE, 2021 acessado em 13/12/2021.
30. Mc Donald LC et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 UPDATE BY THE Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), *Cli Inf Dis*, 2018; 66(7):e1-e48.
31. Sartelli M, et al. 2019 update of the WSES guidelines for Management of *Clostridioides difficile* infection of surgical patients *World Journal of Emergency Surgery* (2019); 14(8):1-29.
32. Khanna S & Gerding DN. Current and future trends. In *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection management. *Anaerobe* 2019; 58:95-102.
33. Gateau C, Couturier J, Cola J & Barbut F. How to: Diagnose Infection caused by *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018):463-468.
34. Somely AM, Khan MA & Morshed M. The laboratory diagnosis of current laboratory practice. *J Infect Dis Ctries*, 2021; 15(10):1364-1375.
35. Spanish Society of Chemotherapy. Recomendationes for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: an official clinical practice guideline of the Spanisa Society of Chemotherapy (SEC) Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of A nesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Chimioter*, 2020; 33 (2):151-175.
36. Kelly CR, et al. ACG clinical guidelines: Prevention, Diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1124-1147.
37. Bouza E, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection; an official clinical practice guideline of the Spanish Society Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and working group of postoperative infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR) *Rev Esp Quimioter* 2020; 33(2):151-172.
38. Loo VG, et al. Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada Treatment practice Guidelines of *Clostridium difficile* Infection. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 2018, Vol. 3, No. 2, pp. 71-92.
39. Martins CS. Alterações induzidas pela toxina A do *Clostridioides difficile* na via WNT/betacatenina in vivo e papel do RAC-1 na sua iniciação em células epiteliais intestinais. Tese de doutorado apresentada no Curso de Pós-graduação em Ciências morfofuncionais, Universidade do Ceará, 2018.
40. Kelly CP, Lamont T & Bakken JS. *Clostridium difficile* infection in adults: treatment and Prevention. 2021 In UPTODATE, acessado em 13/12/2021.
41. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthkrishnan AN, Curry SR, Giligan PH, Mc Farland LV, Mellow M & Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The Am J Gastroenterol* (2013) 108: 478-498.
42. Lamont JT, Kelly CP & Bakken SJ. *Clostridioides difficile* infrection in adults. Clinical manifestations and diagnosis, In UPTODATE 2021, acessado em 18/12/2021.
43. Keller JM & Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection in elderly. *Cli Geriatr Med* (2014), 30:79-93.
44. Tavares W. "Fármacos antiprotozoarias", cap 26, p. 501, e "Glicopeptideos e Lipopeptideos", Cap 16, p. 352, In *Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico*, quarta edição, Tavares W, Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 2020
45. Crews J. *Clostridioides difficile* Infection in Children: treatment and Outcome. UPTODATE, 2021, acessado em 13/12/2021.
46. Bass SN, Lam SW, Bauer SR & Neuner EA. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial epizode of severe *Clostridium difficile* infection. *J PharmPract* (2013), epub ahead of print, Dec 27.
47. Scott LJ. Fidaxomicin: a review of its use in Patients with *Clostridium difficile* infection. *Drugs* (2013) 73:1733-1747.

48. Weiss K, Allgren RL & Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis, (2012): 55(S2):S110-S115.
49. Burnham CAB & Carol KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. Clin Microbiol Rev (2013): 26(3):604-630.
50. Johnson S, Lavergne V, Skinnet AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP & Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by Infectious Diseases Society of America (IDSA) and: 2021 Society of Health Care Epidemiology of America (SHEA): 2021. Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adult. Clinical Infectious diseases, published online in 14/06/2021.
51. Zuckerbraun B. Surgical management of *Clostridioides difficile* colitis in adults. 2021, UPTODATE, acessado em 20/09/2021.
52. Rivkin A & Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. Clinical Therapeutics, (2011): 33(7):812-827.
53. Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JFWM, Tijssen JGP, Spellman P, Dijkgraaf MGW & Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. New Eng J Med (2013), jan, doi 101056/NEJMoa1205037
54. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, Stollman N, Rohike & F, Surawicz C. Long term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. Am J Gastroenterol (2012), 107:1079-1087.
55. Committee on infectious diseases. *Clostridium difficile* infection in infants and children. Policy Statement. Pediatrics (2013), Vol 131(1):196-200.
56. Davidson LE & Hibberd PL. *Clostridium difficile* and probiotics in UPTODATE, Section editor Calderwood, SB, www.uptodate.com, 2014.
57. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Giligan PH, Mc Farland LV, Mellow M & Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. The Am J Gastroenterol (2013) 108: 478-498.
58. Moudgal V & Sobel JD. *Clostridium difficile* colitis. Hospital Practice (2012), 40(1): 1-8.
59. Doll M, et al. Prevention of *Clostridioides difficile* in hospitals: A position paper of the International Society of Infectious Diseases. International Journal of Infectious Diseases, 102 (2021):188-195.