

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

CÉSAR SCHEIBEL JÚNIOR

**COLITE PSEUDOMEMBRANOSA ASSOCIADA AO CLOSTRIDIÓIDES
DIFFICILE: RELATO DE CASO E REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA
SOBRE O TRATAMENTO**

Niterói
2021

CÉSAR SCHEIBEL JÚNIOR

**COLITE PSEUDOMEMBRANOSA ASSOCIADA AO CLOSTRIDIODES
DIFFICILE: RELATO DE CASO E REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA
SOBRE O TRATAMENTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de medicina como requisito parcial para conclusão de curso.

Orientadores: Prof. Dr. Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

Profa. Dra. Karima Elias Hallack Bruno

Niterói

2021

CÉSAR SCHEIBEL JÚNIOR

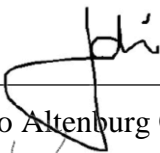
**COLITE PSEUDOMEMBRANOSA ASSOCIADA AO CLOSTRIDIODES
DIFFICILE: RELATO DE CASO E REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA
SOBRE O TRATAMENTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de medicina como requisito parcial para conclusão de curso.

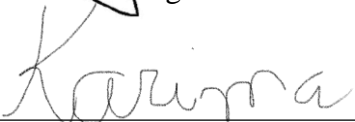
Aprovado em 08 de novembro de 2021.

Nota Final: 8,8

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi



Profa. Dra. Karima Elias Hallack Bruno

Niterói

2021

Dedico este trabalho à minha mãe Inês da Consolação Côgo, que não mediu esforços para a realização do meu sonho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares e amigos pelo amparo ao longo dos anos. Aos professores Karima Elias Hallack Bruno e Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi pela inspiração e auxílio na realização deste trabalho. Aos professores Karima Elias Hallack Bruno e Rodrigo Pereira Luz pelo aprendizado durante a condução do caso relatado. Às médicas anatomopatologistas do Hospital Universitário Antônio Pedro, Christiane Scardino Evangelista de Loureiro e Ana Luiza Miguez pela contribuição na obtenção das imagens que ilustram o caso relatado. E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação.

RESUMO

A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) é uma doença de variada apresentação clínica em função de diferentes níveis de colite provocada por toxinas liberadas pela bactéria *Clostridioides difficile*, previamente conhecida como *Clostridium difficile*, e que tem no uso de antibióticos seu mais importante fator de risco. Neste trabalho será apresentado o caso de uma paciente com colite pseudomembranosa associada ao *C. difficile* e, a seguir, uma revisão integrativa da literatura sobre os avanços recentes no tratamento da ICD. O relato de caso é referente à uma paciente do sexo feminino, de 79 anos que, durante internação hospitalar e após o uso de antibioticoterapia, evoluiu com colite pseudomembranosa por *C. difficile*. O diagnóstico foi obtido através da associação das manifestações clínicas e laboratoriais com a análise de biópsias colhidas por meio de retossigmoidoscopia e ainda com o isolamento das toxinas A e B, produzidas pelo *C. difficile*. A paciente passou por tratamento clínico e, após episódio de recidiva, apresentou boa evolução, evitando assim possíveis complicações e desfechos desfavoráveis. Na revisão, foi identificada superioridade da vancomicina sobre o metronidazol na abrangente maioria dos cenários e importante progresso no estabelecimento de novas formas de abordagem, como o transplante de microbiota fecal (TMF).

Palavras-chave: Infecção por *Clostridioides difficile*; *Clostridium difficile*; Colite pseudomembranosa; Diarreia.

ABSTRACT

Clostridioides difficile infection (CDI) is a disease with diverse clinical manifestations based on distinct levels of colitis caused by toxins released by the bacteria *Clostridioides difficile*, formerly known as *Clostridium difficile*, and has in the use of antibiotics as a major risk factor. This work will present the case of a patient with *C. difficile* associated pseudomembranous colitis and, then, an integrative literature review about the recent advances on the treatment of CDI. The case report refers to a 79 years old female patient who, during a hospitalization and after antibiotic therapy, presented *C. difficile* associated pseudomembranous colitis. The diagnosis was established by the association of the clinical and laboratory manifestations with the analyses of the biopsies obtained through rectosigmoidoscopy and also the identification of A and B toxins, produced by *C. difficile*. The patient went through clinical treatment and, after a recurrence episode, presented good progress, avoiding possible complications and unfavorable outcomes. In the review has been identified superiority of vancomycin over metronidazole in the vast majority of scenarios and important progress in the establishment of new treatment methods, as faecal microbiota transplant (FMT);

Key-words: *Clostridioides difficile* infection; *Clostridium difficile*; Pseudomembranous colitis; Diarrhea.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Artigos que compõem a revisão.....	13
---	----

LISTA DE IMAGENS

IMAGEM 1 – Histopatológico (21/08/2020)	14
IMAGEM 2 – Histopatológico (07/10/2020)	15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICD: infecção por Clostridioides difficile

TMF: transplante de microbiota fecal

C. difficile: Clostridioides difficile

EUA: Estados Unidos da América

PH: potencial hidrogeniônico

PCR: reação em cadeia da polimerase

UFF: Universidade Federal Fluminense

VRE: enterococo resistente à vancomicina

ESCMID: Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas

RNA: ácido ribonucleico

FDA: Agência de Alimentos e Medicamentos

ACG: Colégio Americano de Gastroenterologia

EDA: endoscopia digestiva alta

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	9
1.1 - Objetivos.....	12
1.2 - Metodologia.....	12
1.3 - Resultados.....	13
1.3.1 - Relato de caso e discussão.....	13
2 - REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 - Comparação de eficácia dos agentes antimicrobianos.....	17
2.1.1 - Posologia.....	18
2.1.2 - Via de administração.....	19
2.2 - Vínculo com VRE.....	19
2.3 - Taxa de recorrência.....	19
2.3.1 - Antibioticoterapia na recorrência.....	20
2.4 - Abordagem cirúrgica	20
2.5 - Transplante de microbiota fecal.....	21
2.6 - Probióticos.....	23
2.7 - Anticorpos monoclonais.....	23
2.8 - Grupos especiais	24
3 - CONCLUSÃO.....	25
4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

C. difficile é um bacilo gram-positivo, anaeróbio, formador de esporos, de transmissão humana por rota fecal-oral, que coloniza o intestino grosso e produz duas exotoxinas, TcdA e TcdB.¹ Quando em contato com indivíduos suscetíveis, as toxinas tem capacidade de induzir diversos níveis de colite, de maneira que a colonização por si só não guarda relação de obrigatoriedade com desenvolvimento de ICD. A colonização assintomática em crianças tem potencial inclusive para exercer papel protetor contra apresentações sintomáticas no futuro. A manifestação clínica da doença depende, principalmente, da integridade da resposta imune do indivíduo e da virulência da cepa bacteriana. A contaminação é mais frequente em ambiente hospitalar, mas também ocorre na comunidade.²

A ICD é a quarta maior causa de infecção hospitalar, apenas superada por infecção de sítio cirúrgico, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central³ e a causa mais frequente de diarreia nosocomial em adultos.⁴ Atualmente a ICD apresenta padrão crescente nas avaliações de incidência, prevalência, morbidade e mortalidade.⁵ Acomete cerca de 15 em cada 1.000 pacientes hospitalizados, mais do que quadruplicando o custo das internações em sua ocorrência. A incidência anual para ICD adquirida na comunidade é de 20 casos para cada 100.000 pessoas.² Apresenta importante mortalidade, com taxas de 3,5% a 5% para óbitos diretamente relacionados à infecção, especialmente quando a contaminação é de origem nosocomial e o diagnóstico é tardio.⁶ *C. difficile* é o agente responsável por 20-30% de todas as diarreias associadas ao uso de antibióticos e mais de 90% dos casos de colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos.⁷ Há cerca de 20 anos, um importante aumento da incidência de formas graves de ICD se deu de maneira concomitante ao surgimento da cepa BI/NAP1/027 nos EUA, marcada por sua alta produção de toxinas e baixa resposta aos antibióticos convencionais, com índice de mortalidade 3 vezes superior ao de cepas menos virulentas.^{2,8} A epidemiologia da cepa BI/NAP1/027 no Brasil é desconhecida,⁹ mas a mesma já teve sua presença descrita em vários pontos da América Latina.¹⁰

O desenvolvimento de ICD tem como principal fator de risco a antibioticoterapia prévia, principalmente via oral e de largo espectro.¹¹ Fluoroquinolonas,¹² clindamicina, ampicilina e cefalosporinas são os mais comumente associados, entretanto o uso de qualquer antibiótico pode predispor.¹³ Fatores adicionais são: idade superior a 65 anos; internação hospitalar prolongada; vigência de quimioterapia; imunossupressão.¹⁰ Supressão do PH gástrico como fator de risco tem descrição conflituosa na literatura. A relação com antibioticoterapia existe em

função de seu emprego promover perturbação na flora colônica, que tem propriedades protetoras contra o risco de colonização pelo *C. difficile*, facilitando assim o desenvolvimento de ICD.²

O curso clínico varia em função, principalmente, da integridade da resposta imune do indivíduo e da virulência da cepa bacteriana, manifestando-se desde quadros assintomáticos até apresentações: leves, marcadas por menor frequência evacuatória, na ordem de 3 a 5 vezes por dia, desconforto abdominal de baixa intensidade e ausência tanto de febre quanto de marcadores laboratoriais específicos; moderadas, cursando com ambos desconforto e diarreia em níveis medianos, esta não sanguinolenta, mas potencialmente acompanhada de vômitos e provocando desidratação, laboratório com leucocitose > 15.000 e elevação de ureia e creatinina séricas; severas, caracterizadas por diarreia de alta frequência e/ou sanguinolenta, cólica intestinal, febre, vômitos, colite pseudomembranosa, leucocitose > 20.000, hipoalbuminemia e lesão renal aguda; complicadas, com ocorrência de megacólon tóxico, peritonite, desconforto respiratório e instabilidade hemodinâmica.^{2,14} O padrão de leucocitose é notadamente neutrofílico.⁸ A colite pseudomembranosa é um processo de inflamação do cólon acompanhada da formação de pseudomembranas em sua mucosa através da coalescência de placas de aspecto amarelo-esbranquiçadas. É uma condição de alta associação com infecção intestinal pelo *C. difficile*, apesar de apresentar outras etiologias, como obstrutiva e isquêmica.¹⁵

Classicamente o método laboratorial específico mais usado no diagnóstico é o imunoensaio enzimático para as toxinas A e/ou B do *C. difficile* nas fezes. Recentemente vem ganhando campo testes de PCR do material fecal que identificam genes bacterianos envolvidos na codificação das toxinas, em função de suas maiores sensibilidade e especificidade.² Essa mudança no padrão de testagem, com possível viés de sobrediagnóstico,⁷ é em parte responsável pela crescente incidência de ICD referida na análise epidemiológica. Ambos os testes tem alto valor preditivo negativo, conferindo necessidade de investigação de diagnósticos diferenciais em caso de negatividade,² bem como em caso de refratariedade ao tratamento.¹⁶ A testagem do material fecal só deve ser realizada para pacientes que apresentem diarreia, já que a identificação de toxinas do *C. difficile* em pacientes assintomáticos não confere indicação de tratamento.¹⁷ Na prática clínica o início do tratamento está indicado para qualquer paciente apresentando diarreia e um teste laboratorial específico positivo, seja ele por ensaio enzimático ou PCR.² A ICD tem altos índices de subdiagnóstico, com estimativas na ordem de até 66% dos casos, sendo 47% por falta de suspeição clínica, manifestada pela não investigação em pacientes com diarreia não explicada, especialmente naqueles abaixo dos 65 anos e com diarreia

adquirida na comunidade, e 19% por testagem laboratorial inadequada, em função do uso de testes de baixa sensibilidade ou incorretamente.^{18,19} Subdiagnóstico este que impõe importante ônus tanto ao paciente, através de acréscimos de morbimortalidade, quanto ao sistema de saúde e sociedade em geral, de ordem econômica.²⁰ O diagnóstico de colite pseudomembranosa é baseado na combinação de achados clínicos e de exames complementares, estes na forma do isolamento das toxinas produzidas pelo *C. difficile*, achados característicos em exame endoscópico e/ou histopatológico ou até mesmo evidência radiográfica de megacólon tóxico.²¹ A avaliação por meio de endoscopia digestiva baixa possibilita a realização de biópsia quando observados indícios de colite pseudomembranosa. Histologicamente, achados clássicos são: pseudomembrana laminada composta de fibrina, mucina e neutrófilos²² em formação com aspecto de cogumelo/vulcão, intercalando-se com regiões de mucosa poupada, além de necrose intercriptal, balonamento por acúmulo de muco e abscesso de criptas. Mucosa com necrose transmural pode ser observada em processos graves e crônicos.¹³

De 1 a 2 em cada 10 pacientes apresentam recorrência dos episódios, definida como retorno sintomático em até 8 semanas do episódio prévio. Dentre estes o índice de recorrência adicional é de 40-65%.⁵ Episódios de recorrência tem maior risco de desenvolver curso clínico de gravidade do que episódios iniciais.²³

Os pilares da atuação preventiva se baseiam na criação de programas de controle de antimicrobianos e em medidas para restringir o contágio em ambiente hospitalar. Os esporos são onipresentes no perimeio do paciente, que deve ser posto em precaução de contato e idealmente isolado em ambiente individual mesmo em fase de suspeição diagnóstica. Soluções alcoólicas não são indicadas, de maneira que a recomendação é pelo emprego da lavagem das mãos com água e sabão.^{2,3} O tratamento será discutido na revisão que se segue.

1.2. OBJETIVOS

Relatar o caso de uma paciente de nosso Hospital Universitário que desenvolveu quadro de colite pseudomembranosa recidivante por *C. difficile*, bem como caracterizar e discutir, a partir de revisão da literatura, os recentes acréscimos de conhecimento científico a respeito do tratamento da ICD.

1.3. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do Relato de Caso foram realizados acompanhamento direto do caso durante seu curso clínico em vigência de regime de Internato Obrigatório de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFF, revisão de prontuário médico, registro de imagens de exames diagnósticos e revisão de literatura em livros-texto e na base de dados PubMed.

Para o desenvolvimento da Revisão Integrativa da Literatura sobre o tratamento da ICD foi realizada pesquisa nas bases de dados PubMed e Cochrane com seguintes indexadores em diferentes combinações: *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, *C. difficile*, *Clostridium difficile* infection, CDI, antibiotic-associated colitis, metronidazole, vancomycin, fidaxomicin e faecal microbiota transplant. Somente foram incluídos artigos originais, disponíveis em texto completo e publicados a partir de 2016. Foi feita exclusão de relatos de caso. Foram identificados 168 artigos para a leitura exploratória dos resumos, dos quais 34 textos foram selecionados para leitura integral. Dentre estes, 19 artigos apresentaram destacada relevância acerca do tema proposto e se confirmaram como objeto de estudo, cujos títulos e autores estão descritos na tabela 1. Todos os artigos incluídos foram publicados em língua inglesa.

1.4. RESULTADOS

TABELA 1: artigos que compõem a revisão integrativa da literatura.

ANO	AUTOR	TÍTULO
2020	Okumura, H. et al	Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection
2020	Oski, J. et al	Treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection
2020	Bowman, J. A. et al	Evolving Strategies to Manage Clostridium difficile Colitis
2020	Mounsey, A. et al	Clostridioides difficile Infection: Update on Management
2020	Gnocchi, M. et al	Updated Management Guidelines for Clostridioides difficile in Paediatrics
2019	Prete, R. D. et al	Clostridium difficile. A review on an emerging infection
2019	Czepiel, J. et al	Clostridium difficile infection: review
2019	Song, J. H. et al	Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention
2019	Shah, S. et al	Impact of Delayed Oral Vancomycin for Severe Clostridium difficile Infection
2018	Momani, L. A. A. et al	Fidaxomicin vs Vancomycin for the Treatment of a First Episode of Clostridium Difficile Infection
2018	Ooiejaaar, R. E. et al	Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection
2018	Mullish, B. H. et al	Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea
2018	Soto, M. et al	Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism
2017	Nelson, R. L. et al	Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults
2017	Cammarota, G. et al	European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice
2017	Goldenberg, J. Z. et al	Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children
2016	Shin, J. H. et al	Clostridium difficile Infection
2016	Millan, B. et al	Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection
2016	McFarland, L. V. et al	Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections

1.4.1. RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Paciente E. V. G., do sexo feminino, 79 anos, hospitalizada no serviço em função de transferência hospitalar para colocação de filtro de veia cava inferior após 32 dias de internação

em outro hospital, no contexto de quadro de trombose venosa profunda acompanhada de hematoquezia e plaquetopenia. Durante a internação prévia fez uso de ceftriaxone, metronidazol, meropenem e vancomicina. A paciente apresentava, portanto, os três fatores de risco mais importantes para ICD, na forma de idade superior a 65 anos, internação prolongada e antibioticoterapia prévia. No dia posterior à transferência iniciou quadro de diarreia intensa, de alta frequência, na ordem de cerca de 10 evacuações intestinais diárias, sem sangue ou muco, associada à distensão abdominal, anorexia, leucocitose (17.000) neutrofílica (9.230), aumento de bastões (8%), proteína C reativa elevada (5,49) e, após 09 dias de evolução, cólica intestinal e náusea. Foi submetida a exame de retossigmoidoscopia, que apontou hiperemia intensa da mucosa, com lesões pontilhadas, brancacentas, muco e fibrina formando um tapete em todo o reto proximal e médio, com realização de biópsias, estas encaminhadas para exame histopatológico. Foram então solicitadas as toxinas A e B para *C. difficile* por imunoensaio enzimático e iniciado tratamento empírico com vancomicina oral 125mg de 6/6 horas. As toxinas A e B positiveram, estabelecendo o diagnóstico de ICD. O histopatológico de biópsia de reto proximal evidenciou retite crônica ativa, com focos de criptite, microabcessos e tecido fibrino leucocitário recobrendo a mucosa, intercalando-se com regiões de mucosa poupada.

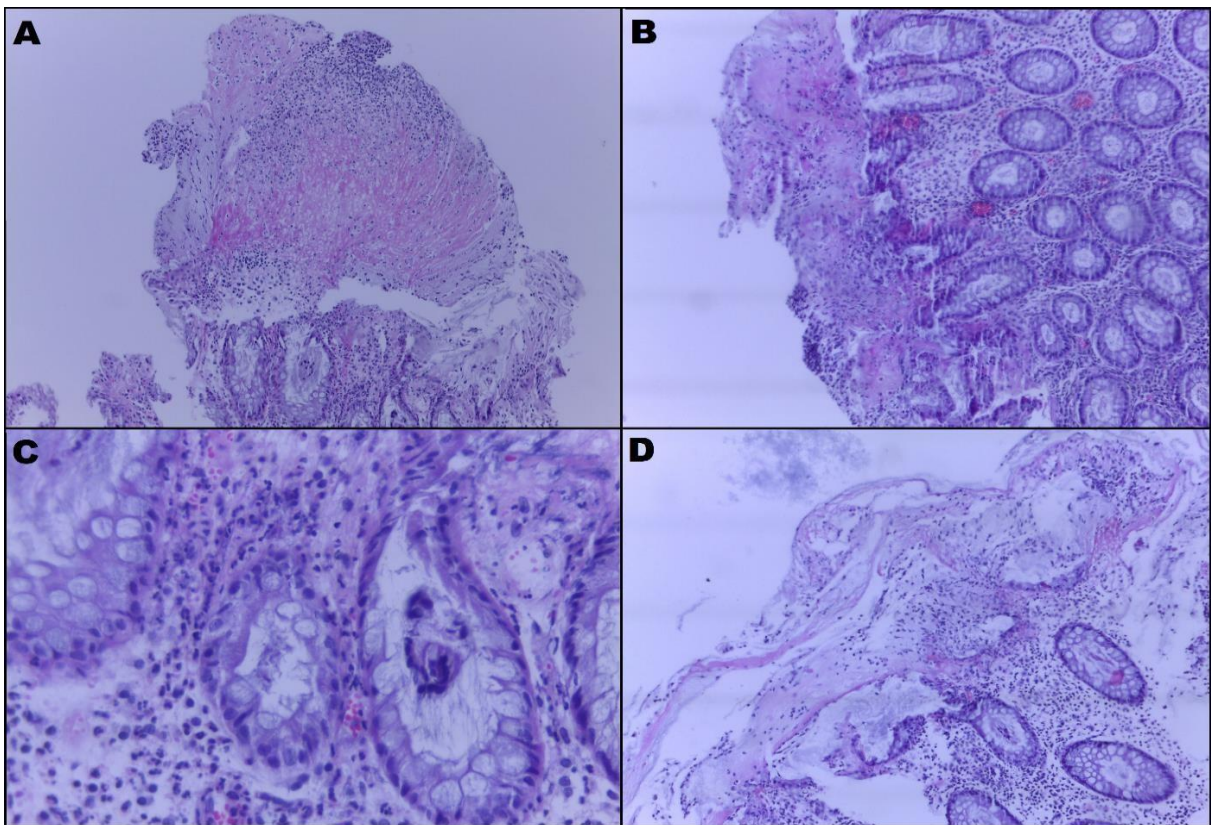


Imagem 1. Microscopia óptica de biópsia de reto proximal de 21/08/2020 evidenciando: (A e B) tecido fibrino-leucocitário recobrendo a mucosa, em formação com aspecto de cogumelo/vulcão; (C) processo inflamatório agudo na mucosa e neutrófilos permeando a glândula; (D) glândula rompida com extravasamento de mucina.

O diagnóstico então foi confirmado como colite pseudomembranosa associada ao *C. difficile*. A paciente seguiu em antibioticoterapia até completar 14 dias, apresentando melhora clínica parcial importante, bem como queda da leucocitose (13.700), do número de bastões (2%) e do valor de proteína C reativa (0,45), e então recebeu alta hospitalar.

Após 15 dias a paciente é novamente hospitalizada com quadro diarreico, de alta frequência, sem sangue ou muco, acompanhado de distensão abdominal, cólica intestinal de moderada intensidade e proteína C reativa elevada (33,43), tendo evoluído com leucocitose (16.000) neutrofílica (11.200). Foi iniciada antibioticoterapia em associação de vancomicina, 250mg, de 6/6 horas, à tigeciclina, 50mg, de 12/12 horas, ambas por via oral, e indicada nova retossigmoidoscopia. O exame evidenciou, em topografia de cólon descentende, sigmoide e reto, erosões arredondadas, de 1 a 5mm, recobertas por fibrina e envoltas por enantema, aumentando em número e tamanho distalmente, juntamente com placas amarelo-esbranquiçadas, aderidas à mucosa, que confluem em reto distal formando pseudomembranas sobre a mucosa enantematosa, além da realização de biópsias. A análise histopatológica mostrou infiltrado inflamatório misto estromal na mucosa colônica, com material fibrino-leucocitário recobrendo-a, além de focos de criptite e acúmulos linfóides estromais.

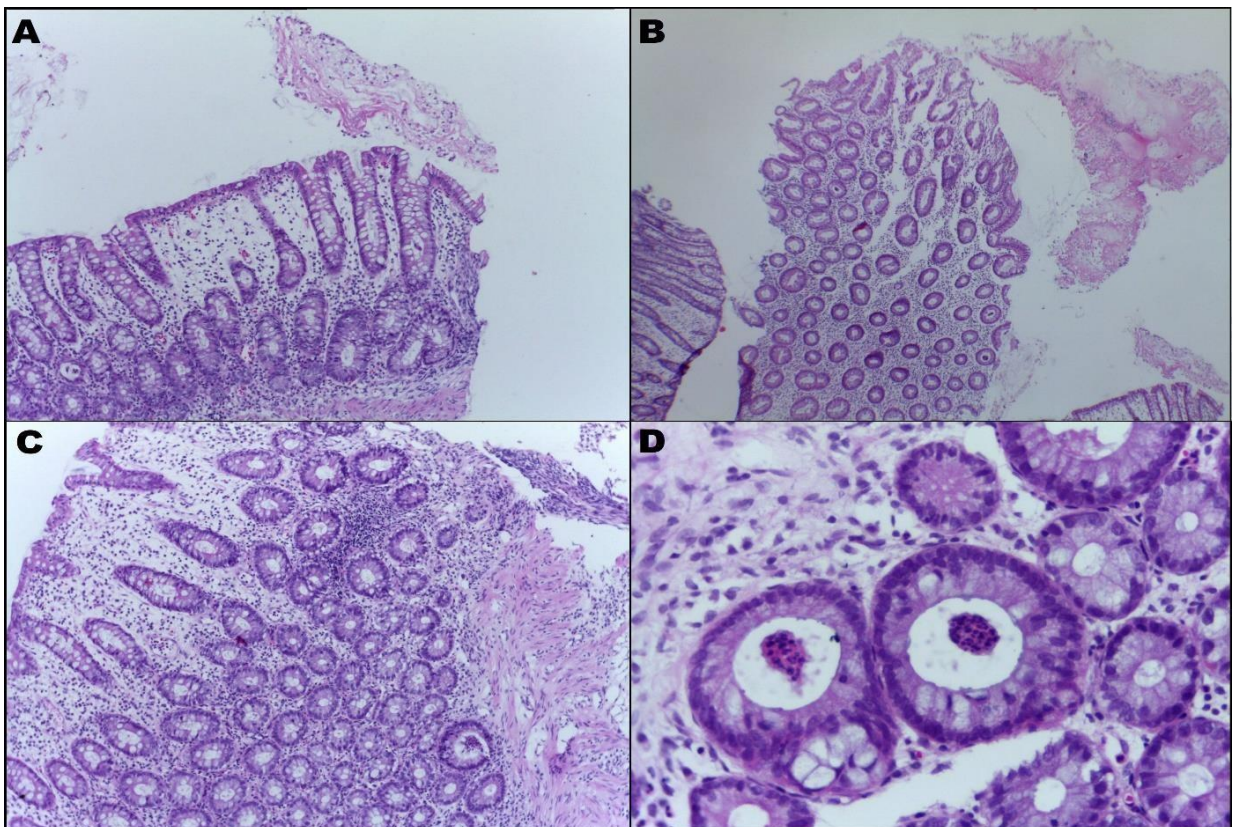


Imagem 2. Microscopia óptica de biópsia e cólon esquerdo/reto de 07/10/2020 evidenciando: (A e B) exsudato fibrino-leucocitário recobrendo a mucosa, em aspecto de cogumelo/vulcão; (C) mucosa com infiltrado inflamatório misto estromal, com abscesso de criptas; (D) maior aumento, mostrando abscesso de criptas na superfície luminal.

O episódio de recidiva seguiu tratamento em antibioticoterapia até completar 10 dias. A paciente então, em vigência de melhora clínica e laboratorial, essa na forma de queda da leucocitose (11.500) e dos níveis de proteína C reativa (1,51), recebeu alta hospitalar.

Apesar da importante incidência da doença, a determinação do diagnóstico, com robusto embasamento via exames complementares, é um tanto quanto rara, especialmente tratando-se de serviços de baixo custo. Esta dificuldade de diagnóstico imposta se traduz, no nosso meio, em poucos casos como este, de diagnóstico bem documentado. Observando-se a natureza dos fatores de risco envolvidos, cabe salientar a importância na prevenção desta doença através do uso criterioso de antibioticoterapia, bem como do esforço para evitar internações hospitalares prolongadas.

2. REVISÃO DO TRATAMENTO

O manejo da ICD se faz possível através de diversos métodos, a depender do alvo definido, por exemplo: a bactéria propriamente dita, através de antibióticos; suas toxinas, via anticorpos ou quelantes; a resposta do hospedeiro, pela modulação do processo inflamatório; a microbiota, por mecanismos de preservação ou restauração; a retirada mecânica do tecido acometido, através de abordagem cirúrgica. Atualmente o método mais difundido dentre os supracitados é a antibioticoterapia específica anti-*C. difficile*.¹⁰

Shin et al (2016), Mullish et al (2018) e Bowman et al (2020) recomendam que a primeira medida a ser tomada no manejo da ICD é a descontinuação do antibiótico precipitador, sempre que possível. Czepiel et al (2019) e Mounsey et al (2020) reforçam a afirmação e referem que em caso de impossibilidade, a substituição por um agente de menor associação com ICD, como macrolídeos, aminoglicosídeos, sulfonamidas, tetraciclina ou vancomicina deve ser realizada.

Durante a abordagem ao paciente com ICD é necessária atenção à potencial necessidade de tratamento de suporte, como correção de estado de desidratação e de distúrbios hidroeletrólíticos.⁸ Medicações antidiarreicas e antiperistálticas devem ser evitadas.³

Durante a década de 90 preparações orais de metronidazol foram amplamente utilizadas no tratamento da ICD em função da então observação de equivalência de eficácia na comparação com a vancomicina e com vantagens em termos de custo e da preocupação gerada pelo crescente número de casos de enterococo resistente à vancomicina (VRE). Metronidazol

era o antibiótico de escolha para tratamento da ICD, sendo a vancomicina reservada para casos graves e potencialmente fatais, não responsividade ao metronidazol ou na impossibilidade do uso do mesmo.¹⁰ O estabelecimento do metronidazol e da vancomicina como drogas de primeira linha para tratamento de casos não graves e graves, respectivamente, se consolidou até meados de 2014, quando os guidelines da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) ainda traziam essas recomendações. Desde então diversos ensaios clínicos randomizados demonstraram a superioridade da vancomicina sobre o metronidazol e introduziram a fidaxomicina como opção para o tratamento.¹⁷

Fidaxomicina é um novo agente antibiótico da classe dos macrolídeos, direcionado primariamente para patógenos gram-positivos,¹⁷ de administração oral e propriedades bactericidas, ao contrário dos bacteriostáticos vancomicina e metronidazol.²⁴ Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de RNA logo no início do processo de transcrição, o que, quando em baixas concentrações, confere espectro de ação bastante reduzido, gerando assim menor distúrbio à flora colônica fisiológica.²⁵ Song et al (2019) refere menor interferência gerada na microbiota intestinal no uso de fidaxomicina quando em comparação à vancomicina. Como desvantagem deve ser citado seu custo, cerca de 600 vezes superior ao do metronidazol.⁸ Foi aprovada pela FDA em 2016 e ainda não está disponível comercialmente no Brasil.

2.1. QUANTO À COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA DOS AGENTES ANTIMICROBIANOS:

A escolha do antibiótico a ser empregado varia em função de o episódio ser inicial ou recorrência e da gravidade do mesmo.²⁶ Shin et al (2016), Nelson et al (2017), Ooijsaar et al (2018), Prete et al (2019), Shah et al (2019), Bowman et al (2020), Mounsey et al (2020) e Oski et al (2020) referem que a vancomicina é superior ao metronidazol para desfecho de cura clínica, especialmente para casos graves. Tal vantagem pode ser explicada pelo fato de a vancomicina ter baixa absorção gastrointestinal, culminando em maior concentração luminal e mais rapidez na supressão do *C. difficile*.⁵ Czepiel et al (2019) diverge em parte referindo superioridade da vancomicina sobre o metronidazol para desfecho de cura clínica, exceto para apresentações graves, onde vínculo estatístico não foi observado. Oski et al (2020) refere que o uso de vancomicina mostrou menor índice de mortalidade em 30 dias na comparação com o metronidazol. Mullish et al (2018) refere que o decréscimo na taxa de cura ao longo do tempo com uso de metronidazol, com índice atual de ausência de resposta superior a 20%, reforça a indicação da superioridade da vancomicina no tratamento de casos graves, quando em

comparação ao metronidazol. A crescente resistência ao metronidazol pelo *C. difficile* também é pontuada por Mounsey et al (2020). Okumura et al (2020) é enfático ao afirmar que o metronidazol não deve ser recomendado para tratamento de ICD.

Momani et al (2018), Ooijevaar et al (2018), Czepiel et al (2019), Song et al (2019) e Okumura et al (2020) referem que a vancomicina é equivalente à fidaxomicina para desfecho de cura clínica. Nelson et al (2017) refere superioridade da fidaxomicina na mesma comparação, mas pontua que as diferenças entre as eficácias de metronidazol, vancomicina e fidaxomicina não são grandes e pondera sobre a vantagem do metronidazol em termos de acessibilidade por conta de seu menor custo.

Tigeciclina, teicoplanina e bacitracina também são drogas com demonstrada atividade contra o *C. difficile* e seu uso pode ser empregado em situação de escassez de opções terapêuticas, especialmente em casos graves.¹⁷

Nelson et al (2017), Ooijevaar et al (2018) e Oski et al (2020) pontuam que o emprego de antibioticoterapia em casos leves tem indicação tecnicamente imprecisa, em função da ausência de estudos com grupo controle não recebendo tratamento, por razões éticas, de maneira a impossibilitar a validação formal da efetividade do tratamento antibiótico para além da interrupção do uso do antibiótico precipitador.

2.1.1. QUANTO À POSOLOGIA:

Prete et al (2019), Czepiel et al (2019), Bowman et al (2020), Mounsey et al (2020) e Oski et al (2020) referem que para episódio inicial de leve a moderado são indicadas vancomicina 125mg, via oral, 4 vezes ao dia, durante 10 dias ou fidaxomicina 200mg, via oral, 2 vezes ao dia, durante 10 dias. Somente em caso de indisponibilidade dos regimes supracitados metronidazol 500mg, via oral, 3 vezes ao dia, durante 10 dias deve ser usado. Para episódio inicial grave a possibilidade de uso de metronidazol não é indicada. Para casos fulminantes a indicação é de terapia multimodal em dose elevada, com vancomicina 500mg, via oral, 4 vezes ao dia e metronidazol 500mg, via intravenosa, 3 vezes ao dia. É importante monitorar os níveis séricos de creatinina no uso de altas doses de vancomicina, especialmente em pacientes renais crônicos.²⁶

2.1.2. QUANTO À VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA:

Mullish et al (2018) refere que o metronidazol pode ser usado nas apresentações oral ou intravenosa, enquanto o uso de vancomicina é viável via oral ou retal para indicação de tratamento de ICD. A justificativa da contraindicação do uso de vancomicina intravenosa, reforçada por Bowman et al (2020), se dá por sua baixa penetração na mucosa intestinal. Shin et al (2016) refere que o uso de metronidazol na apresentação intravenosa mostrou associação com aumento de mortalidade quando em comparação ao uso na apresentação oral, bem como em comparação ao uso de vancomicina oral.

2.2. QUANTO AO VÍNCULO COM VRE:

As alterações na microbiota comensal causadas pela antibioticoterapia utilizada no tratamento da ICD aumentam as chances de colonização por *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina.⁵ Oski et al (2020) refere equivalência no risco de desenvolver infecção por VRE na comparação entre metronidazol e vancomicina. Prete et al (2019) refere que a fidaxomicina demonstrou induzir menor risco de colonização por VRE na comparação com ambos metronidazol e vancomicina, corroborando para sua caracterização como menos disruptiva à microbiota intestinal.

2.3. QUANTO À TAXA DE RECORRÊNCIA:

Virtualmente todos os agentes antibióticos, inclusos até mesmo os específicos contra o *C. difficile*, tem potencial para interferir na microbiota intestinal, prolongar o tempo de recuperação de uma microbiota já desbalanceada e predispor a um novo episódio de ICD.¹⁰ Em função do importante índice de recorrência a escolha da antibioticoterapia primária deve incluir a capacidade do medicamento em reduzir o risco para episódios adicionais, este medido tanto na forma de cura sintomática sustentada quanto de cura bacteriológica.⁷ Nelson et al (2017) refere superioridade da vancomicina sobre o metronidazol na análise de ambas, bem como superioridade da fidaxomicina em relação à vancomicina para cura sintomática sustentada, com ausência de dados suficientes para comparação de cura bacteriológica. Bowman et al (2020) pontua que a vancomicina gerou menores índices de recorrência quando em comparação ao metronidazol exclusivamente para casos graves. Ooijevaar et al (2018) diverge ao referir equivalência entre metronidazol e vancomicina na avaliação de risco de recorrência.

Momani et al (2018), Ooiejvaar et al (2018), Czepiel et al (2019), Mounsey et al (2020) e Okumura et al (2020) referem que o uso de fidaxomicina apresenta menores taxas de recorrência quando em comparação ao uso de vancomicina. Song et al (2019) dá suporte à afirmação, mas pontua exclusão para cepa BI/NAP1/027, onde há equivalência entre ambas.

2.3.1. QUANTO À ESCOLHA DA ANTIBIOTICOTERAPIA NA RECORRÊNCIA:

Prete et al (2019) refere que na primeira recorrência a mesma droga utilizada no episódio inicial deve ser empregada, enquanto para as demais a inclusão do TMF na abordagem deve ser realizada. Song et al (2019) refere que na primeira recorrência o antibiótico utilizado no episódio inicial pode ser empregado novamente, exceto casos graves, nos quais a vancomicina se mostrou superior ao metronidazol. Quando o episódio inicial fora tratado com vancomicina e optar-se por tratar a recorrência com o mesmo agente, o emprego do regime em desmame deve ser considerado. A fidaxomicina é o agente com menores índices de segunda recorrência, portanto deve ser considerada na escolha do tratamento da primeira recorrência. O uso do metronidazol é contraindicado em episódios de múltiplas recorrências em virtude do risco de induzir neuropatia. Em casos de múltiplas recorrências ou refratariedade ao tratamento, o TMF se mostrou significativamente superior à vancomicina para desfecho de cura clínica. Bowman et al (2020) e Mounsey et al (2020) referem que no primeiro episódio de recorrência o antibiótico de escolha deve ser a vancomicina em caso de uso de metronidazol no episódio inicial e fidaxomicina ou vancomicina em regime de desmame em caso de uso de vancomicina no episódio inicial. Para recorrências subsequentes a escolha deve ser por fidaxomicina, vancomicina em regime de desmame, vancomicina seguida de rifaximina 400mg, via oral, 3 vezes ao dia por 20 dias ou TMF.

2.4. QUANTO À ABORDAGEM CIRÚRGICA:

Classicamente a técnica cirúrgica indicada para casos graves/fulminantes é a colectomia abdominal total com ileostomia terminal. Como é um procedimento com elevada morbimortalidade, com 30% de mortalidade em 30 dias, é comum permitir amplo tempo de antibioticoterapia até optar-se pela via cirúrgica. Com base no conhecimento de que a ICD é geralmente restrita à mucosa, surgiu mais recentemente uma opção menos mórbida, com 19% de mortalidade em 30 dias, e potencialmente mais efetiva, na forma da ileostomia em alça com

lavagem colônica intraoperatória com solução de polietilenoglicol aquecido e posterior instilação anterógrada de vancomicina. Outra vantagem é seu caráter não definitivo.²⁷ São contraindicações para essa técnica a presença de megacólon tóxico, necrose ou perfuração.⁵ Bowman et al (2020) refere que não há critérios bem estabelecidos para definir a indicação de cirurgia, tampouco qual a técnica cirúrgica de escolha, de maneira que o cirurgião deve aplicar seu próprio julgamento e experiência. Colectomia abdominal total com ileostomia terminal segue sendo a abordagem mais frequente.

2.5. QUANTO AO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL:

A causa central da ICD é o desequilíbrio na microbiota intestinal fisiológica, gerado primariamente pelo uso de antibióticos. Após o término do regime de tratamento do episódio ativo, os esporos residuais do *C. difficile* encontram tão mais facilidade para prosperar quão maior for o desequilíbrio apresentado pela microbiota, gerando recorrência do quadro. A lógica de propiciar restauração da microbiota ao status normal é o princípio do TMF.²⁷

Há abundante evidência na literatura, na forma de ensaios clínicos randomizados controlados, revisões sistemáticas e meta-análises demonstrando a eficácia do TMF no tratamento da ICD recorrente. Seu emprego é recomendado pela ESCMID e pelo Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG) para casos em todos os perfis de gravidade.²³

A primeira modalidade de TMF descrita foi via enema, tendo como vantagem a possibilidade de autoadministração e como desvantagem seu alcance atingir somente até territórios próximos à flexura esplênica. Limitação essa superada pela via endoscópica, método de escolha atual, que permite acesso a totalidade do cólon.²⁴ Song et al (2019) e Czepiel et al (2019) referem que a via colonoscópica é superior ao método através de EDA para desfecho de cura clínica, sendo que este ainda apresenta risco adicional de complicações como aspiração e proliferação bacteriana acentuada em território de intestino delgado. Em situação de contraindicação à colonoscopia, como pacientes críticos, o enema é indicado.²³ Há o esforço para o desenvolvimento de uma técnica de capsulização do material fecal congelado para possibilitar administração via oral.²⁴ Song et al (2019) refere que resultados preliminares demonstraram superioridade da via colonoscópica para desfecho de cura clínica quando em comparação com a via capsulizada, entretanto com taxas similares no re-tratamento com a via capsulizada. Bowman et al (2020) demonstra discordância ao afirmar similaridade de efetividade entre as vias capsulizada e colonoscópica, com melhor experiência relatada por

pacientes com as cápsulas. Cammarota et al (2017) e Mullish et al (2018) referem resultados inconclusivos.

Song et al (2019) refere que o TMF demonstrou capacidade de recuperar a composição natural da microbiota intestinal, tendo apresentado índice de cura primária para episódios de infecção recorrente próximo de 90%. Bowman et al (2020) relata índice de 80%. Em função da relação com o uso repetido de antibioticoterapia, pacientes com ICD recorrente apresentam mais organismos com resistência a antibióticos.²⁸ Millan et al (2016) refere que o TMF demonstrou capacidade de reduzir de maneira mantida a quantidade de genes de resistência a antibióticos, o tornando efetivo na erradicação de organismos resistentes.

Apesar do excelente perfil de segurança no seguimento a curto prazo²⁶ há riscos envolvidos no emprego do TMF, como: desconforto abdominal; transmissão de doenças infecciosas pelo material do doador; ganho de peso;³ alterações extra intestinais provocadas pela alteração da microbiota intestinal;²⁹ aspiração, sangramento gastrointestinal alto e perfuração colônica durante o procedimento, especialmente em apresentações graves, entretanto em níveis similares à quando esses procedimentos são realizados por outras indicações, sugerindo risco intrínseco;¹⁷ incerteza sobre consequências a longo prazo.²⁴ Para minimizar os riscos, o indivíduo doador deve ser saudável, ter evacuações fecais diárias,¹⁷ responder a um questionário com história prévia relativa a doenças infecciosas, distúrbios gastrointestinais, neurológicas e metabólicas, medicamentos em uso, além de se submeter a testagem sanguínea e fecal para infecções bacteriológicas, virais e parasitárias.²³

O material do indivíduo doador pode ser fresco, congelado ou liofizado. Cammarota et al (2017), Song et al (2019) e Bowman et al (2020) referem índices semelhantes entre o fresco e o congelado para desfecho de cura clínica, mas significativamente inferiores para o liofizado. Não foram encontradas diferenças na quantidade de procedimentos necessários para atingir cura, tampouco no tempo necessário para restauração da flora intestinal saudável na comparação entre os materiais fresco e congelado. Entretanto o emprego do material congelado tem importante vantagem logística pois possibilita otimizar o processo através do estabelecimento de bancos de fezes, eliminando atrasos associados à testagem do doador no momento que a demanda se faz necessária.²³

Cammarota et al (2017) refere que previamente à realização do TMF os pacientes devem ser tratados com vancomicina ou fidaxomicina por ao menos 3 dias, de maneira a reduzir a

abundância de *C. difficile* intestinal. A antibioticoterapia deve ser descontinuada entre 12-48 horas antes do procedimento.

Estudos recentes de análise custo-benefício demonstraram que a redução dos episódios de recorrência em virtude do emprego do TMF findou por reduzir o gasto econômico associado ao sistema de saúde. Entretanto, ainda não é opção terapêutica de ampla disponibilidade em função de dificuldades técnicas, logísticas e burocráticas.²³

Oski et al (2020) refere indicação para emprego do TMF após ao menos 2 episódios de recidiva ou em refratariedade ao tratamento com antibioticoterapia.

Alguns profissionais tem indicado o TMF como tratamento para casos graves e refratários, sugerindo um potencial avanço na indicação da técnica para além do emprego em casos de recorrência.³

2.6. QUANTO AOS PROBIÓTICOS:

Probióticos são preparações contendo micro-organismos com potencial efeito protetor a ser usado em estratégias na abordagem de ICD.³⁰ Goldenberg et al (2017) e Mullish et al (2018) referem que apesar de estudos relevantes indicarem modesto benefício do uso de probióticos na prevenção e tratamento de casos não graves, não estão claros a composição específica dos organismos a ser inclusos na formulação, bem como as doses otimizadas, de maneira que o uso de probióticos para estas finalidades não é recomendado no presente. Oski et al (2020) se mostra contrário à validação dos benefícios demonstrados por conta das importantes limitações apresentadas pelos estudos. Song et al (2019), Czepiel et al (2019), Mounsey et al (2020) e Bowman et al (2020) referem que o uso de probióticos não demonstrou evidência suficiente para que seu uso seja recomendado na prevenção primária, secundária ou tratamento da ICD.

2.7. QUANTO AOS ANTICORPOS MONOCLONAIS:

Uma abordagem com potencial de futuro é o emprego de imunoglobulinas e anticorpos monoclonais, já que foi demonstrado que portadores assintomáticos tem altas concentrações de anticorpos contra as toxinas A e B do *C. difficile*.¹⁷ Actoxumabe e bezlotoxumabe são anticorpos monoclonais para as toxinas A e B, respectivamente.³ Ooijevaar et al (2018),

Bowman et al (2020) e Mounsey et al (2020) referem que o uso de bezlotoxumabe em infusão única a 10mg/kg em associação à antibioticoterapia usual gerou modesta redução do índice de recorrência quando em comparação ao actoxumabe e ao placebo. Não houve maior redução da taxa de recorrência no uso associado dos dois anticorpos monoclonais. Czepiel et al (2019) e Oski et al (2019) reafirmam o supracitado, mas pontuam que o uso de bezlotoxumabe apresentou vínculo com aumento de incidência de insuficiência cardíaca aguda descompensada em comparação ao grupo placebo. Outra limitação dessa linha de terapia é seu alto custo.

2.8. QUANTO AOS GRUPOS ESPECIAIS:

Na população pediátrica os dados são limitados pela baixa quantidade de estudos randomizados controlados publicados, dificuldade exposta por todos os estudos consultados voltados a este universo.^{1, 26, 31} Mcfarland et al (2016) refere que o início da abordagem deve incluir a descontinuação do antibiótico agressor, quando possível, além da oferta de terapia de reidratação oral a depender da severidade da diarreia. Refere superioridade do metronidazol em comparação com a vancomicina para desfecho de cura clínica, ao contrário do observado na população adulta. A dose indicada no emprego do metronidazol é 20mg/kg/dia. Em caso de ausência de resposta deverá ser oferecida vancomicina na dosagem de 40mg/kg/dia. Gnocchi et al (2020) refere equivalência de efetividade entre metronidazol e vancomicina para desfecho de cura clínica em pacientes pediátricos. Mounsey et al (2020) pondera que essa equivalência se restringe a episódios iniciais não graves e na primeira recorrência. Para episódios iniciais graves ou para múltiplas recorrências a vancomicina demonstrou superioridade na comparação com o metronidazol para desfecho de cura clínica. Para episódios fulminantes a abordagem indicada é em semelhança à população adulta. TMF é indicado para múltiplas recorrências sem responsividade à antibioticoterapia.

Czepiel et al (2019) refere que grávidas e lactantes devem ser tratados com vancomicina oral em dose usual.

3. CONCLUSÃO

A realização da revisão permitiu perceber que existem várias abordagens para o tratamento de ICD em desenvolvimento. Além das já apresentadas há ainda novos antibióticos e vacinas anti-toxinas em fase de ensaio clínico, bem como a administração de cepas não-toxigênicas de *C. difficile* com o propósito de induzir competição com as cepas toxigênicas. Apesar das novas abordagens a antibioticoterapia segue sendo o carro-chefe do tratamento da ICD. Múltiplos estudos randomizados com controle de placebo demonstraram a superioridade da vancomicina sobre o metronidazol, que não deve ser mais recomendado como primeira linha na maioria dos cenários, a despeito do conhecimento de que o fator custo seguirá sendo na prática clínica um importante componente na consideração sobre a escolha do agente antimicrobiano dada a frequente situação de fragilidade orçamentária observada em nosso meio de atuação. A fidaxomicina se mostrou a melhor opção para pacientes com maior risco de desenvolver episódios de recorrência, como idosos e aqueles com graves comorbidades.

Não obstante o progresso recente feito na abordagem da ICD, que pode ser classificado como modesto, existem alguns pontos com necessidade de otimização. Apesar da significativa similaridade nos critérios de graduação de severidade do episódio de ICD apresentados pelos estudos consultados na confecção da revisão, não há definido um sistema universal com esta finalidade, de maneira que seu desenvolvimento se faz necessário. Igualmente indispensáveis são ensaios clínicos randomizados com controle de placebo para avaliar a otimização da duração das terapias propostas, comparação entre o uso oral e intravenoso, combinação antibiótica sinérgica, abordagem específica em pacientes pediátricos e eficácia da antibioticoterapia em apresentações graves, esta por conta da comum exclusão deste grupo nos estudos realizados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GNOCCHI, M. et al. Updated Management Guidelines for Clostridioides difficile in Paediatrics. **Pathogens**, v. 9, n. 4, n.p, Abr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316346/>. Acesso em: 26/09/2021
2. LEFFLER, D. A.; LAMONT, J. T. Clostridium difficile infection. **N Engl J Med**, v. 372, n. 16, p. 1539 – 1548, Apr 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875259/>. Acesso em: 26/09/2021.
3. BOWMAN, J. A.; UTTER, G. H. Evolving Strategies to manage Clostridium difficile Colitis. **J Gastrointest Surg**, v. 24, n. 2, p. 484 – 491, Fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768834/>. Acesso em: 26/09/2021.
4. POUTANEN, S. M.; SIMOR, A. E. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. **CMAJ**, v. 171, n. 1, p. 51 – 58, Jul 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238498/>. Acesso em: 26/09/2021.
5. PRETE, R. D. et al. Clostridium difficile. A review on an emerging infection. **Clin Ter**, v. 170, n. 01, n.p, Fev 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789196/>. Acesso em: 26/09/2021.
6. KAWAMOTO, S.; HORTON, K. M.; FISHMAN, E. K. Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. **Radiographics**, v. 19, n. 4, p. 887 – 897, Aug 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10464797/>. Acesso em: 26/09/2021.
7. NELSON, R. L.; SUDA, K. J.; EVANS, C. T. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 1, n.p, Mar 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004610.pub5>. Acesso em: 26/09/2021.
8. MULLISH, B. H.; WILLIAMS, H. R. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. **Clin Med (Lond)**, v. 18, n. 3, p. 237 – 241, Jun 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858434/>. Acesso em: 26/09/2021.
9. DIAS, M. B. S. et al. Pseudo-outbreak of Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) in a tertiary-care hospital. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 52, n. 3, p. 133 – 137, Jun 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20602022/>. Acesso em: 26/09/2021.
10. SHIN, J. H.; CHAVES-OLARTE, E.; WARREN, C. A. Clostridium difficile Infection. **Microbiol Spectr**, v. 4, n. 3, n.p, Jun 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27337475/>. Acesso em: 26/09/2021.
11. ABT, M. C.; MCKENNEY, P. T.; PAMER, E. G. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. **Nat Rev Microbiol**, v. 14, n. 10, p. 609 – 620, Oct 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573580/>. Acesso em: 26/09/2021.
12. HURLEY, B. W.; NGUYEN, C. C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. **Arch Intern Med**, v. 162, n. 19, p. 2177 – 2184, Oct 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390059/>. Acesso em: 26/09/2021.
13. FENOGLIO-PREISER, C. M. *et al.* **Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text**. 3. ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 810-815.
14. SURAWICZ, C. M.; MCFARLAND, L. V. Pseudomembranous colitis: causes and cures. **Digestion**, v. 60, n. 2, p. 91 – 100, Apr 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10095149/>. Acesso em: 26/09/2021.
15. FAROOQ, P. D. et al. Pseudomembranous colitis. **Dis Mon**, v. 61, n. 5, p. 181 – 206, Ma 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25769243/>. Acesso em: 26/09/2021.
16. TANG, D. M.; URRUNAGA, N. H.; ROSENVINGE, E. C. von. Pseudomembranous colitis: Not always Clostridium difficile. **Cleve Clin J Med**, v. 83, n. 5, p. 361 – 366, May 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168512/>. Acesso em: 26/09/2021.
17. CZEPIEL, J. et al. Clostridium difficile infection: review. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 38, n. 07, p. 1211 – 1221, jul 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945014/>. Acesso em: 26/09/2021.
18. DAVIES, K. A. et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with

- diarrhoea (EUCLID). **Lancet Infect Dis**, v. 14, n. 12, p. 1208 – 1219, Dec 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455988/>. Acesso em: 26/09/2021.
19. ALCALÁ, L. et al. The undiagnosed cases of Clostridium difficile infection in a whole nation: where is the problem? **Clin Microbiol Infect**, v. 18, n. 7, p. 204 – 213, Jul 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22563775/>. Acesso em: 26/09/2021.
20. BOUZA, E. Consequences of Clostridium difficile infection: understanding the healthcare burden. **Clin Microbiol Infect**, v. 1, n. 6, p. 5 – 12, Dec 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121549/>. Acesso em: 26/09/2021.
21. OLSON, D. C.; SCOBNEY, M. W. The Challenge of Clostridium difficile Infection. **N C Med J**, v. 77, n. 3, p. 206 – 210, Jun 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27154892/>. Acesso em: 26/09/2021.
22. ODZE, Robert D.; GOLDBLUM, John R. **Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas**. 2. ed. Saunders, 2008. p. 60-61.
23. CAMMAROTA, G. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 569 – 580, Abr 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087657/>. Acesso em: 26/09/2021.
24. SONG, J. H.; KIM, Y. S. Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. **Gut Liver**, v. 13, n. 1, p. 16 – 24, Jan 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400734/>. Acesso em: 26/09/2021.
25. MOMANI, L. A. A. et al. Fidaxomicin vs Vancomycin for the Treatment of a First Episode of Clostridium Difficile Infection: A Meta-analysis and Systematic Review. **Cureus**, v. 10, n. 6, n.p, Jun 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112254/>. Acesso em: 26/09/2021.
26. MOUNSEY, A. et al. Clostridioides difficile Infection: Update on Management. **Am Fam Physician**, v. 101, n. 03, p. 168 – 175, Fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003951/>. Acesso em: 26/09/2021.
27. OSKI, J.; ANTILLA, V.; MATTILA, E. Treatment for Clostridioides (Clostridium) difficile infection. **Ann Med**, v. 52, n. 1-2, p. 12 – 20, Mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801387/>. Acesso em: 26/09/2021.
28. MILLAN, B. et al. Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 12, p. 1479 – 1486, Jun 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025836/>. Acesso em: 26/09/2021.
29. SOTO, M. et al. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism. **Mol Psychiatry**, v. 23, n. 12, p. 2287 – 2301, Dez 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910467/>. Acesso em: 26/09/2021.
30. GOLDENBERG, J. Z. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 12, n. 12, n.p, Dez 2017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006095.pub4/full>. Acesso em: 26/09/2021.
31. MCFARLAND, L. V. et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 21, p. 3078 – 3104, Mar 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27003987/>. Acesso em: 26/09/2021.
32. OKUMURA, H. et al. Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection: A network metaanalysis. **J Infect Chemother**, v. 26, n. 01, p. 43 – 50, Jan 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31624029/>. Acesso em: 26/09/2021.
33. OOJJEVAAR, R. E. et al. Update os treatment algorithms for Clostridium difficile infection. **Clin Microbiol Infect**, v. 24, n. 5, p. 452 – 462, Mai 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309934/>. Acesso em: 26/09/2021.
34. SHAH, S. et al. Impact of Delayed Oral Vancomycin for Severe Clostridium difficile Infection. **Hosp Pharm**, v. 54, n. 05, p. 294 – 299, Out 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555004/>. Acesso em: 26/09/2021.