



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Medicina Intensiva

LILIAN MENDES NOGUEIRA

**IMPACTOS DA INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*
EM PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA:
DESAFIOS E PERSPECTIVAS CONTEMPORÂNEAS**

Rio de Janeiro

2025

LILIAN MENDES NOGUEIRA

**IMPACTOS DA INFECÇÃO POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* EM PACIENTES
DE TERAPIA INTENSIVA: DESAFIOS E PERSPECTIVAS CONTEMPORÂNEAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Medicina Intensiva

Orientadora: Dr^a Marianna Calvano Cosentino

Revisão Prof^a Dr^a Shirley Burburan

Rio de Janeiro
2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

N778i Nogueira, Lilian Mendes.

Impactos da infecção por clostridioides difficile em pacientes de terapia intensiva:
desafios e perspectivas contemporâneas. / Lilian Mendes Nogueira. – Rio de Janeiro, 2025.
25 f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer,
Programa de Residência Médica em Terapia Intensiva, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marianna Calvano Cosentino.
Revisora: Prof^a Dr^a. Shirley Burburan.

1. clostridium difficile. 2. infecções por clostridium. 3. unidade de terapia intensiva.
I. Cosentino, Marianna Calvano (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev.). III. Instituto
Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.028

LILIAN MENDES NOGUEIRA

Impactos da infecção por *Clostridioides difficile* em pacientes de terapia intensiva: desafios e perspectivas contemporâneas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Medicina Intensiva.

Aprovado em: 31 de março de 2025

Examinadores:

Documento assinado digitalmente
 MARIANNA CALVANO COSENTINO
Data: 25/04/2025 13:20:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Marianna Calvano Cosentino



Felipe Henriques Alves da Silva

Rio de Janeiro

2025

Dedico este trabalho a todos que contribuíram direta ou indiretamente para minha formação, aos staffs, colegas de residência, à equipe transdisciplinar, aos pacientes e, principalmente, à minha família pelo apoio incondicional, mesmo à distância.

“É justo que muito custe o que muito vale”
Santa Teresa D’Ávila

RESUMO

NOGUEIRA, Lilian Mendes. **Impactos da infecção por *Clostridioides difficile* em pacientes de terapia intensiva:** desafios e perspectivas contemporâneas. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Medicina Intensiva) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) representa um dos principais desafios no ambiente hospitalar, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde pacientes estão expostos a fatores de risco que favorecem sua ocorrência e gravidade. A ICD é a principal causa de diarreia associada à assistência à saúde e está associada à alta morbimortalidade, prolongamento da hospitalização e aumento dos custos hospitalares. A presença de cepas hipervirulentas e a alta taxa de recorrência tornam o manejo da infecção ainda mais desafiador. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre os impactos da ICD em pacientes críticos, abordando aspectos epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e estratégias de prevenção e controle. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, em que os resultados mostram que a incidência de ICD em UTIs é elevada, atingindo até 11,08 por 1.000 admissões hospitalares. Os principais fatores de risco incluem o uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, idade avançada, comorbidades e hospitalização prolongada. O diagnóstico baseia-se em testes laboratoriais para detecção de toxinas ou material genético da bactéria. O tratamento convencional envolve antibióticos como vancomicina e fidaxomicina, sendo o metronidazol reservado para casos específicos. Conclui-se que a ICD representa um problema significativo em UTIs, exigindo estratégias eficazes para diagnóstico, tratamento e prevenção. O aprimoramento das diretrizes de controle de infecção, a expansão do uso do transplante de microbiota fecal e o desenvolvimento de vacinas contra *C. difficile* são perspectivas promissoras para reduzir a incidência e recorrência da infecção. Ensaios clínicos mais robustos ainda são necessários para validar as estratégias e otimizar o cuidado de pacientes críticos afetados pela ICD.

Palavras-chave: *Clostridium difficile*; *Clostridioides difficile*; Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

NOGUEIRA, Lilian Mendes. **Impacts of *Clostridioides difficile* infection in intensive care patients:** challenges and contemporary perspectives. Final paper (Medical Residency in Intensive Care Medicine) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Clostridioides difficile infection (CDI) represents one of the main challenges in the hospital environment, especially in Intensive Care Units (ICU), where patients are exposed to risk factors that favor its occurrence and severity. CDI is the leading cause of healthcare-associated diarrhea and is associated with high morbidity and mortality, prolonged hospitalization, and increased healthcare costs. The presence of hypervirulent strains and the high recurrence rate make the management of the infection even more challenging. In this context, the objective of this study was to review the literature on the impacts of CDI in critically ill patients, addressing epidemiological, clinical, therapeutic aspects, and strategies for prevention and control. This is a narrative literature review, with the results showing that the incidence of CDI in ICUs is high, reaching up to 11.08 per 1,000 hospital admissions. The main risk factors include prolonged use of broad-spectrum antibiotics, advanced age, comorbidities, and prolonged hospitalization. Diagnosis is based on laboratory tests for the detection of toxins or bacterial genetic material. Conventional treatment involves antibiotics such as vancomycin and fidaxomicin, with metronidazole reserved for specific cases. It is concluded that CDI represents a significant problem in ICUs, requiring effective strategies for diagnosis, treatment, and prevention. Improving infection control guidelines, expanding the use of fecal microbiota transplantation, and developing vaccines against *C. difficile* are promising perspectives to reduce the incidence and recurrence of the infection. More robust clinical trials are still needed to validate these strategies and optimize the care of critically ill patients affected by CDI.

Keywords: *Clostridium difficile*; *Clostridioides difficile*; Intensive Care Unit.

LISTA DE ABREVIATURAS

ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
IBP	Inibidor de Bomba de Próton
ICD	Infecção por <i>Clostridioides difficile</i>
IDSA	Infectious Diseases Society of America
PCR	Proteína C Reativa
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
TMF	Transplante de Microbiota Fecal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	METODOLOGIA.....	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1	<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	4
3.2	<i>FISIOPATOLOGIA.....</i>	6
3.3	<i>FATORES DE RISCO.....</i>	6
3.4	<i>DIAGNÓSTICO</i>	7
3.5	<i>TRATAMENTO</i>	9
3.5.1	<i>Tratamento com antibióticos orais</i>	10
3.5.2	<i>Tratamento com antibióticos intracolônicos</i>	12
3.5.3	<i>Transplante de microbiota fecal.....</i>	13
3.5.4	<i>Cirurgia.....</i>	14
3.6	<i>PREVENÇÃO ATRAVÉS DA IMUNIZAÇÃO.....</i>	14
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
	REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) representa um dos principais desafios no ambiente hospitalar, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde os pacientes estão frequentemente expostos a fatores de risco que favorecem o desenvolvimento da doença (Smits *et al.*, 2016). *C. difficile* é uma bactéria anaeróbia, formadora de esporos, responsável por causar colite associada ao uso de antibióticos, variando de diarreia leve a colite pseudomembranosa grave e até megacôlon tóxico. A ICD é considerada a principal causa de diarreia associada à assistência à saúde, com crescente incidência global e impacto significativo na morbimortalidade hospitalar (Nasiri *et al.*, 2018).

A colonização por *C. difficile* ocorre predominantemente em indivíduos expostos ao uso prolongado de antibióticos, especialmente aqueles de amplo espectro, que promovem disbiose intestinal e reduzem a resistência à colonização por patógenos oportunistas. Além disso, fatores como idade avançada, comorbidades subjacentes, hospitalização prolongada, nutrição enteral e imunossupressão contribuem para o aumento do risco de infecção (Nasiri *et al.*, 2018). Nos pacientes críticos, a complexidade clínica, associada à ventilação mecânica e à necessidade de procedimentos invasivos, favorece a disseminação e persistência da infecção, tornando o controle epidemiológico um grande desafio (Stoian *et al.*, 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, a emergência de cepas hipervirulentas, como o ribotipo 027/NAP1/BI, tem exacerbado a gravidade da doença, resultando em maior produção de toxinas, maior taxa de recorrência e desfechos desfavoráveis, incluindo óbito (Novakova *et al.*, 2021). A elevada taxa de recorrência da ICD, que pode chegar a 15,5% na primeira recorrência e risco crescente de recorrência a cada episódio subsequente, representa uma limitação terapêutica significativa, uma vez que os tratamentos convencionais podem não ser eficazes na erradicação completa da infecção (Guh *et al.*, 2020). A introdução de novas abordagens terapêuticas, como a fidaxomicina e o transplante de microbiota fecal (TMF), tem demonstrado benefícios na redução das taxas de recorrência, porém seu alto custo e disponibilidade limitada restringem sua ampla implementação (Plivkova *et al.*, 2020; Ianiro *et al.*, 2018).

Os impactos da ICD em pacientes críticos vão além das complicações clínicas, estendendo-se a uma sobrecarga significativa nos sistemas de saúde. A prolongada

internação hospitalar, a necessidade de cuidados intensivos e os altos custos associados ao manejo da infecção contribuem para um ônus econômico substancial. Nesse contexto, a implementação de estratégias eficazes de prevenção e controle é importante, incluindo a adoção de medidas rigorosas de higiene das mãos, precauções de contato, uso criterioso de antibióticos e monitoramento ambiental (Gupta *et al.*, 2021).

Diante do cenário desafiador imposto pela ICD em UTIs, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os impactos da infecção por *Clostridioides difficile* em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, destacando os desafios clínicos, epidemiológicos e terapêuticos associados à sua gestão. Foram abordados aspectos relacionados à patogênese, fatores de risco, desfechos clínicos e econômicos, bem como as estratégias de prevenção e controle atualmente disponíveis. Além disso, o artigo discute as perspectivas contemporâneas no manejo da infecção, considerando novas abordagens diagnósticas, terapêuticas e de prevenção.

2 METODOLOGIA

Os critérios de inclusão adotados consideraram estudos originais e revisões de literatura que abordassem especificamente a ICD em pacientes internados em UTIs, publicados em inglês, português e espanhol, e que discutissem aspectos clínicos, epidemiológicos, terapêuticos e de prevenção. Foram excluídos estudos que abordassem a ICD em ambientes não relacionados à UTI, como enfermarias gerais e unidades de cuidados intermediários, bem como estudos focados em outras infecções hospitalares. Além disso, estudos de caso isolado, cartas ao editor, resumos de conferências e diretrizes institucionais sem embasamento em evidências científicas foram igualmente excluídos.

A seleção dos artigos ocorreu em duas etapas, iniciando-se pela pesquisa das palavras chave em bibliotecas virtuais, seguida pela triagem dos títulos e resumos, avaliação integral dos textos para confirmar sua adequação aos critérios de inclusão, totalizando ao final 85 artigos. Os dados extraídos de cada artigo foram organizados de acordo com categorias temáticas, contemplando informações sobre a epidemiologia da ICD em UTIs, fatores de risco específicos em pacientes críticos, métodos diagnósticos, abordagens terapêuticas convencionais e inovadoras, estratégias de prevenção e controle.

Os dados coletados foram analisados qualitativamente e organizados de forma descriptiva, permitindo uma síntese crítica dos achados da literatura. As informações foram discutidas à luz das evidências mais relevantes, destacando avanços recentes, desafios persistentes e lacunas existentes que necessitam de investigação adicional. Por se tratar de uma revisão da literatura, este estudo não envolveu coleta de dados primários de seres humanos, não sendo necessária aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. No entanto, todas as diretrizes de boas práticas em pesquisa científica foram seguidas, garantindo a citação adequada das fontes e a integridade das informações analisadas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) é um problema global, com taxas variando entre regiões. Nos Estados Unidos, a incidência é de 14,7/10.000 pessoas, enquanto na Europa houve um aumento de 4,1/10.000 em 2008 para 7/10.000 em 2012–2013 (Bauer *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2014; Lessa *et al.*, 2015). Uma revisão sistemática global, com dados de 41 países, estimou a taxa de ICD associada a instituições de saúde em 2,24 por 1.000 admissões e 3,54 por 10.000 dias-paciente anualmente, com taxas mais altas na América do Norte e entre idosos. Em UTIs, a incidência é significativamente maior, atingindo 11,08 por 1.000 admissões (Balsells *et al.*, 2018). Estudos indicam que 2% dos pacientes de UTI desenvolvem ICD, sendo *C. difficile* responsável por 11% dos casos de diarreia nesse grupo. A prevalência é mais alta na América do Norte (2%), seguida pela Ásia (3%) e Europa (1%) (Karanika *et al.*, 2016).

No Brasil, a epidemiologia da ICD ainda é pouco documentada, mas estudos indicam a presença de diversos ribotipos circulantes, como 014, 043, 046, 106, 133, 135 e 233, que são frequentemente associados a casos de diarreia hospitalar e comunitária (Alcides *et al.*, 2007). A prevalência de ICD varia entre estados, com taxas de isolamento de *C. difficile* em pacientes hospitalizados variando de 5,5% a 44,9%, dependendo da região e do perfil dos pacientes (Ferreira *et al.*, 2003; Marcon *et al.*, 2006; Balassiano *et al.*, 2010). O uso de antibióticos, especialmente cefalosporinas e carbapenêmicos, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença (Marcon *et al.*, 2006; Balassiano *et al.*, 2010).

Apesar da ausência do ribotipo hipervirulento NAP1/027 no Brasil, estudos destacam a importância da vigilância epidemiológica para prevenir surtos. Em São Paulo, por exemplo, a incidência de ICD em pacientes pediátricos foi de 5,5%, enquanto em adultos hospitalizados em UTIs chegou a 44,9% (Ferreira *et al.*, 2003; Marcon *et al.*, 2006). No Rio de Janeiro, ribotipos como 133 e 135 foram identificados como prevalentes, com taxas de resistência a clindamicina e fluoroquinolonas (Alcides *et al.*, 2007; Balassiano *et al.*, 2010). Além disso, casos de ICD adquirida na comunidade foram relatados, representando cerca de 20% dos casos, com fatores de

risco como idade avançada, comorbidades e uso de imunossupressores (Costa *et al.*, 2014).

A subnotificação de casos de ICD no Brasil é um desafio, devido à falta de infraestrutura laboratorial e profissionais treinados para o diagnóstico de bactérias anaeróbias (Balassiano *et al.*, 2012). A implementação de testes rápidos, como a detecção de GDH, tem melhorado a identificação e o tratamento da ICD, mas a necessidade de métodos complementares, como PCR e culturas toxigênicas, ainda é essencial para um diagnóstico preciso (Cançado *et al.*, 2018).

Os dados sobre mortalidade por ICD em pacientes da UTI são conflitantes, com alguns estudos indicando um risco aumentado de morte e outros rejeitando essa associação (Zahar *et al.*, 2012; Dodek *et al.*, 2013; Bouza *et al.*, 2015). No entanto, em uma meta-análise, a mortalidade hospitalar geral agrupada de pacientes com ICD diferiu significativamente da mortalidade de pacientes da UTI sem ICD (32%, IC 95% 26–39% em comparação com 24%, IC 95% 14–36%), e essa diferença não foi explicada por variações no escore de morbidade (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) na admissão na UTI, sugerindo mortalidade atribuível significativa (Karinika *et al.*, 2016). Dados conflitantes sobre mortalidade atribuível podem estar relacionados a distribuições variáveis de diferentes ribotipos de *C. difficile* (Loo *et al.*, 2005). Com base em relatos de um maior potencial de produção de toxinas e perfis de resistência a múltiplos medicamentos, a maior parte das evidências sobre o aumento da virulência de ribotipos específicos deriva de cenários em que essas cepas emergiram rapidamente, frequentemente resultando em surtos (Warny *et al.*, 2005).

Pacientes de UTI são mais vulneráveis à ICD devido a fatores como uso de antibióticos (presente em 60% dos casos) e colonização prévia por *C. difficile* toxigênico (Antonelli *et al.*, 2020). A aquisição comunitária de *C. difficile* tem ganhado importância, representando 14,5% dos casos, enquanto 17,4% são adquiridos no hospital ou na UTI (Zahar *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2019).

Estratégias de prevenção incluem vigilância de surtos, tipificação de cepas e, principalmente, programas de gestão de antibióticos, que reduzem tanto a pressão seletiva quanto a perda de resistência à colonização. Essas medidas são essenciais para controlar a disseminação da ICD, especialmente em ambientes de alto risco, como UTIs (Dingle *et al.*, 2017).

3.2 FISIOPATOLOGIA

As cepas toxigênicas de *C. difficile* produzem duas toxinas principais, a toxina A e a toxina B, que desempenham um papel central na patogenicidade da bactéria (Kuhene *et al.*, 2010). Essas toxinas catalisam a inativação de Rho-GTPases específicas, que regulam o citoesqueleto celular eucariótico. A inativação dessas proteínas leva à degradação do citoesqueleto, à desestruturação das junções intercelulares e, consequentemente, à morte celular. Como resultado, a barreira epitelial do cólon torna-se comprometida, aumentando a permeabilidade colônica e causando diarreia (Johal *et al.*, 2004).

Além disso, algumas cepas produzem uma terceira toxina, conhecida como toxina binária, que também pode contribuir para a virulência (Gerding *et al.*, 2014). Pesquisas em andamento continuam a revelar novos aspectos dos efeitos das toxinas de *C. difficile* nos processos celulares. Por exemplo, foi demonstrado que a toxina A prejudica a função mitocondrial e ativa a p38-quinase *in vitro*, desencadeando a ativação de monócitos e a liberação de citocinas inflamatórias pelos colonócitos, o que pode contribuir para a inflamação observada *in vivo* na infecção por *C. difficile* (He *et al.*, 2002).

Dessa forma, tanto a toxina A quanto a toxina B modulam os receptores de adenosina das células gliais entéricas no sistema nervoso entérico, agravando a diarreia secretória e a inflamação, além de comprometer ainda mais a função intestinal. Esses achados destacam os diversos mecanismos pelos quais as toxinas de *C. difficile* exercem seus efeitos patogênicos, evidenciando a complexidade da patogênese da ICD (Costa *et al.*, 2023).

3.3 FATORES DE RISCO

O uso de antibióticos de amplo espectro é um fator de risco bem estabelecido para a infecção por ICD, pois esses medicamentos alteram a microbiota intestinal, reduzindo a diversidade microbiana e eliminando bactérias comensais protetoras (Lange *et al.*, 2016). Entre os antibióticos mais associados à ICD estão a clindamicina, as cefalosporinas e as fluoroquinolonas, enquanto os carbapenêmicos e o trimetoprima/sulfonamidas apresentam uma associação menor (Brown *et al.*, 2013). Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos demonstraram um efeito

protetor significativo contra a ICD, promovendo prescrições mais cautelosas e adequadas quanto à dosagem e duração do tratamento (Baur *et al.*, 2017).

Além dos antibióticos, estudos recentes indicam que outros medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), também podem contribuir para o desenvolvimento da ICD (Maseda *et al.*, 2019). Além disso, os inibidores da bomba de prótons (IBPs), frequentemente utilizados para profilaxia de úlceras de estresse em unidades de terapia intensiva, têm sido associados a um aumento do risco de ICD. Os IBPs elevam o pH gástrico, reduzindo sua função de barreira contra bactérias ingeridas e favorecendo a proliferação de esporos de *C. difficile*. Eles também diminuem a produção de espécies reativas de oxigênio pelos neutrófilos, enfraquecendo os mecanismos de defesa do hospedeiro contra *C. difficile* (Cao *et al.*, 2018).

No entanto, é importante destacar que três ensaios clínicos randomizados sobre este tema não conseguiram estabelecer uma associação definitiva entre o uso de IBPs e o risco de ICD, mesmo quando analisados em conjunto em uma metanálise. Portanto, são necessários novos estudos em larga escala para confirmar essa relação (Selvanderan *et al.*, 2016; Alhazzani *et al.*, 2017; Krag *et al.*, 2018).

3.4 DIAGNÓSTICO

De acordo com as diretrizes recentes, o diagnóstico da ICD baseia-se em um quadro clínico compatível (diarreia de início recente, definida como três ou mais evacuações líquidas por dia, correspondentes aos tipos 5–7 da escala de Bristol), a presença de fatores de risco individuais e exames laboratoriais que confirmem a presença de uma cepa toxigênica ou toxinas nas fezes (Crobach *et al.*, 2016; Sartelli *et al.*, 2019).

Diversos testes laboratoriais têm sido propostos para o diagnóstico da ICD, incluindo cultura, testes moleculares (amplificação de ácido nucleico – NAAT) para o gene das toxinas, detecção de toxinas livres por ensaio imunoenzimático (ELISA) e teste para o antígeno desidrogenase de glutamato (GDH), uma enzima metabólica expressa por todas as cepas de *C. difficile*. No entanto, o método ideal ainda é debatido (Fang *et al.*, 2017).

A Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) recomenda um algoritmo em duas etapas. Primeiro, um teste de triagem com alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, como NAAT ou GDH. Se positivo, deve ser seguido por um teste mais específico com alto valor preditivo positivo, como ELISA para toxinas livres. Caso o segundo teste seja negativo, o paciente deve ser avaliado clinicamente, pois pode estar infectado (com níveis de toxina abaixo do limite de detecção) ou ser apenas um portador de uma cepa toxigênica (Crobach *et al.*, 2016).

Em casos de forte suspeita clínica, exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico. O achado mais comum na tomografia computadorizada (TC) é o espessamento da parede colônica, embora não seja específico e possa estar presente em outras formas de colite. Outros sinais incluem dilatação, infiltração gordurosa pericolônica, ascite e estratificação da parede intestinal em duas camadas (“sinal do halo duplo”) ou três camadas (“sinal-alvo”), onde a camada de menor atenuação representa a submucosa edemaciada. No entanto, os achados de TC frequentemente não permitem diferenciar de forma confiável a ICD de outras doenças, como colite isquêmica, colite por radiação, doença inflamatória intestinal (DII), e colites causadas por *Cytomegalovirus* ou *Escherichia coli* (Guerri *et al.*, 2019).

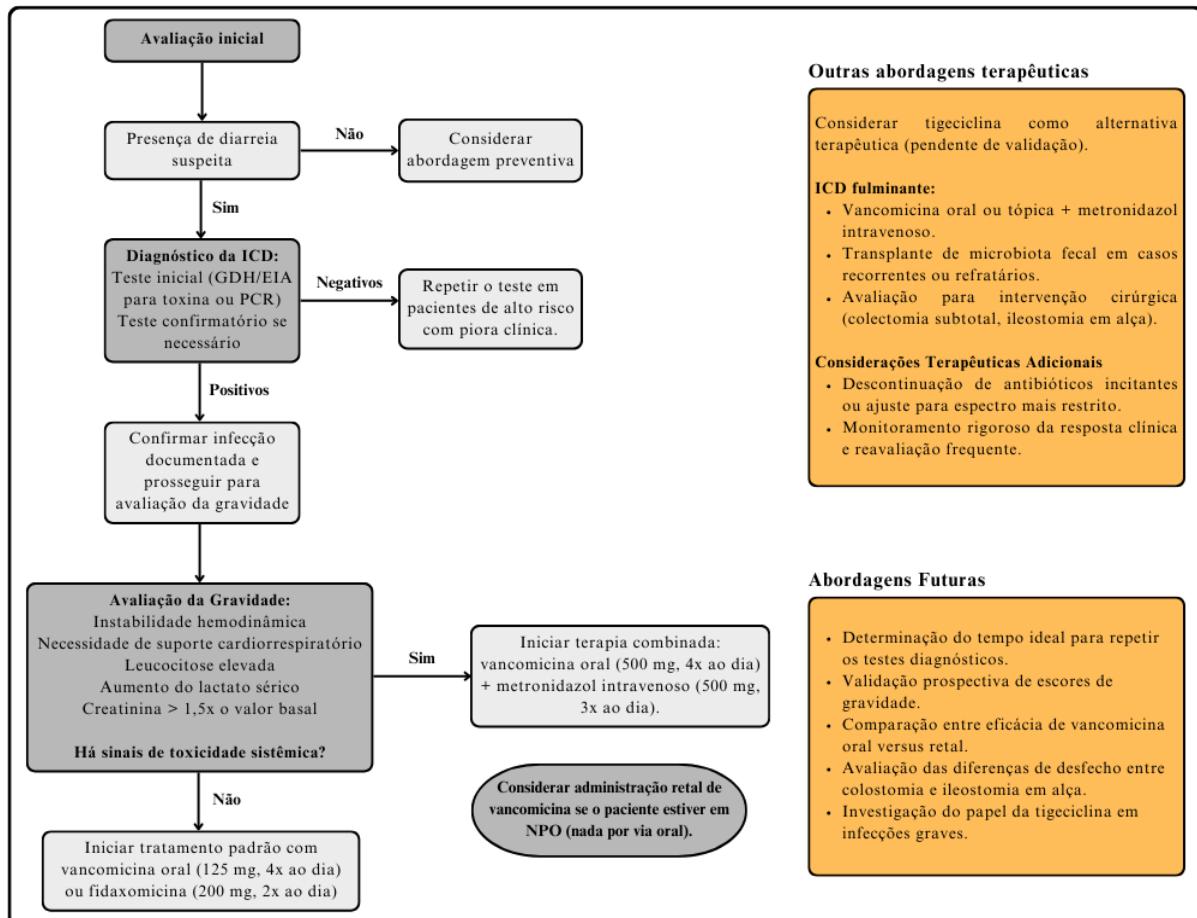
O diagnóstico endoscópico da ICD é geralmente específico, embora outros patógenos possam, ocasionalmente, estar envolvidos na colite pseudomembranosa. No entanto, sua sensibilidade é limitada, e um resultado negativo não exclui a ICD, pois as pseudomembranas podem estar ausentes nos estágios iniciais da doença ou em formas leves de diarreia associada ao uso de antibióticos. Na maioria dos casos, o diagnóstico de ICD é baseado em exames laboratoriais (Krutova *et al.*, 2018).

A sigmoidoscopia flexível com biópsia também pode ser útil para excluir outras causas, especialmente quando os testes de fezes são negativos ou há piora clínica. Embora esse procedimento não faça parte da avaliação rotineira da ICD, a necessidade de um diagnóstico pode justificar o risco de perfuração do cólon inflamado (Burkart *et al.*, 2011).

3.5 TRATAMENTO

O tratamento da infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) representa um grande desafio clínico, exigindo uma abordagem sistemática e baseada em evidências para garantir a escolha terapêutica adequada. A estratégia de manejo deve considerar a gravidade da infecção, desde formas leves até apresentações fulminantes, incluir terapias antimicrobianas direcionadas, como vancomicina e fidaxomicina, além de ponderar intervenções adjuvantes, como transplante de microbiota fecal e intervenção cirúrgica. A decisão terapêutica deve ser orientada por algoritmos clínicos que auxiliam na condução do diagnóstico e tratamento, permitindo uma abordagem estruturada e eficaz (Nasiri *et al.*, 2018; Antonelli *et al.*, 2020). A seguir, é apresentado um fluxograma detalhado que descreve as etapas fundamentais para o manejo da ICD em pacientes críticos, desde a suspeita inicial até as opções terapêuticas disponíveis, destacando os critérios de gravidade e as estratégias de tratamento mais indicadas para cada cenário clínico (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de manejo da infecção por *Clostridioides difficile* em pacientes de terapia intensiva



Fonte: Adaptado de Antonelli *et al.*, 2020.

3.5.1 Tratamento com antibióticos orais

De acordo com as diretrizes da IDSA/SHEA, episódios iniciais não graves de ICD podem ser tratados com vancomicina ou fidaxomicina, enquanto o metronidazol é uma alternativa quando esses agentes não estão disponíveis. No entanto, o metronidazol não é recomendado para casos graves, mas pode ser administrado por via intravenosa em associação com vancomicina em episódios fulminantes (McDonald *et al.*, 2018).

Em relação ao uso de vancomicina e metronidazol na UTI, há poucos estudos disponíveis. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados incluiu apenas cinco estudos, nos quais a análise de subgrupos mostrou que a vancomicina foi mais eficaz do que o metronidazol nos casos graves (Igarashi *et al.*, 2018). Um estudo retrospectivo com pareamento por escore de propensão avaliou 47.471 pacientes

tratados com vancomicina ou metronidazol. No subgrupo de 3.130 pacientes com doença grave, a vancomicina reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas em 30 dias (Stevens *et al.*, 2017).

As diretrizes mais recentes recomendam o uso de vancomicina (125 mg via oral, quatro vezes ao dia) ou fidaxomicina (200 mg via oral, duas vezes ao dia) para o tratamento do primeiro episódio de ICD não grave. A vancomicina oral é altamente concentrada no lúmen intestinal, o que lhe confere uma vantagem farmacocinética superior ao metronidazol, que não é mais recomendado para o tratamento de formas não graves da doença (McDonald *et al.*, 2018). Em pacientes com ICD grave, a dose de vancomicina pode ser aumentada para até 500 mg quatro vezes ao dia, associada ao metronidazol intravenoso (500 mg três vezes ao dia). Em UTIs, um estudo retrospectivo demonstrou que o tratamento combinado de vancomicina oral e metronidazol intravenoso reduziu a mortalidade (Rokas *et al.*, 2015).

A fidaxomicina é um agente antibacteriano que inibe a esporulação e apresenta maior especificidade, com menor impacto na microbiota intestinal normal em comparação à vancomicina. Uma metanálise recente comparou os dois antibióticos e não encontrou diferenças na taxa de cura; no entanto, os pacientes tratados com fidaxomicina apresentaram uma taxa de recorrência significativamente menor, o que pode justificar seu uso, apesar do custo mais elevado (Al Momani *et al.*, 2018). Além disso, a fidaxomicina já foi utilizada com eficácia semelhante em pacientes gravemente enfermos, inclusive quando administrada triturada via sonda nasogástrica (Penziner *et al.*, 2015).

A fidaxomicina foi introduzida para o tratamento da ICD e comparada à vancomicina em dois ensaios clínicos multicêntricos, duplo-cegos e randomizados de não inferioridade. Nessas pesquisas, não houve diferença entre os grupos em termos de cura clínica e resposta sustentada em pacientes graves, sugerindo que a fidaxomicina pode ser uma alternativa nesses casos (Louie *et al.*, 2011; Cornely *et al.*, 2012). Outro estudo comparou a resposta ao tratamento com fidaxomicina entre 20 pacientes em UTI e 30 em enfermarias médicas, não encontrando diferença significativa entre os grupos (Penziner *et al.*, 2015)

Além disso, um estudo retrospectivo multicêntrico, com análise por escore de propensão, comparou 213 pacientes com ICD grave tratados com fidaxomicina a 639 tratados com vancomicina oral, sem diferenças no desfecho primário, que combinou

falha clínica e recorrência (Gentry *et al.*, 2019). Uma metanálise em rede analisou 24 ensaios clínicos envolvendo 5.361 pacientes, concluindo que, em infecções graves, vancomicina e fidaxomicina apresentaram desfechos comparáveis. Assim, ambos os fármacos parecem opções viáveis como tratamento de primeira linha para pacientes em UTI (Beinortas *et al.*, 2018).

Ainda, há relatos sobre o uso de tigeciclina como tratamento primário para ICD grave. Um estudo retrospectivo recente demonstrou a superioridade desse antibiótico em relação ao tratamento padrão (Szabo *et al.*, 2016). A tigeciclina é um inibidor da síntese proteica de amplo espectro, com forte atividade antimicrobiana contra *C. difficile* (Aldape *et al.*, 2015). Alguns relatos de caso e pequenas séries sugerem um possível efeito da tigeciclina como adjuvante no tratamento de ICD grave e complicada (Navalkele *et al.*, 2016; Bishop *et al.*, 2018).

Em uma população maior, um estudo retrospectivo de coorte, conduzido em um único centro, comparou 62 pacientes tratados com tigeciclina associada à vancomicina a 204 pacientes que receberam apenas vancomicina. Na análise baseada em escore de propensão, a razão de chances para um desfecho favorável foi de 0,92 (IC 95%: 0,60–1,44; $P = 0,74$), indicando que a adição de tigeciclina ao tratamento padrão não alterou as taxas de cura clínica (Manea *et al.*, 2018).

Ainda são necessários estudos com protocolos bem delineados para esclarecer o potencial efeito da tigeciclina nas formas graves e/ou complicadas de ICD. No entanto, atualmente, não há uma justificativa sólida para recomendar esse antibiótico como tratamento de primeira linha nessas condições (Guery *et al.*, 2020).

3.5.2 Tratamento com antibióticos intracolônicos

Nas formas complicadas de ICD, como íleo paralítico ou megacôlon, onde a administração oral de medicamentos não é viável, a vancomicina intracolônica tem sido amplamente proposta como terapia adjuvante, sendo administrada por meio de um procedimento endoscópico (McDonald *et al.*, 2018).

Uma revisão retrospectiva de prontuários de 696 pacientes mostrou que aqueles tratados com vancomicina intracolônica apresentaram maiores taxas de megacôlon tóxico, internação em UTI e necessidade de colectomia (Akamine *et al.*, 2016). Um estudo retrospectivo conduzido em um único centro incluiu 47 pacientes tratados com vancomicina intracolônica, dos quais 70% (33/47) tiveram resolução

completa dos sintomas sem necessidade de cirurgia (Kim *et al.*, 2013). Entretanto, outro estudo retrospectivo caso-controle avaliou 24 pacientes em UTI tratados com vancomicina por via retal e não encontrou redução na necessidade de colectomia nem na mortalidade (Malamood *et al.*, 2015).

Devido à falta de dados provenientes de ensaios clínicos randomizados e aos riscos associados ao procedimento, o uso intracolônico de vancomicina não é considerado o tratamento padrão para pacientes refratários à terapia convencional. A literatura disponível se baseia apenas em séries de casos retrospectivas, o que dificulta a avaliação de complicações, recorrência e eficácia do tratamento para a formulação de diretrizes (Shetler *et al.*, 2001; Akamine *et al.*, 2016).

3.5.3 *Transplante de microbiota fecal*

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na transferência de material fecal de um doador saudável para o trato gastrointestinal do paciente, com o objetivo de restaurar a microbiota intestinal. Ele é amplamente reconhecido como uma terapia altamente eficaz para ICD recorrente, conforme demonstrado por diversas metanálises de ensaios clínicos randomizados e diretrizes internacionais (Debast *et al.*, 2014; Ianiro *et al.*, 2018; McDonald *et al.*, 2018).

Uma série de casos envolvendo 29 pacientes com ICD grave ou grave/complicada demonstrou que o TMF resultou em resposta clínica em 100% (10/10) e 89% (17/19) dos pacientes, respectivamente (Fisher *et al.*, 2015). Em um estudo multicêntrico de acompanhamento a longo prazo, 17 pacientes com ICD grave e/ou complicada tratados com TMF apresentaram uma taxa de cura primária de 88,2% (Aroniadis *et al.*, 2016).

Além disso, uma coorte de 57 pacientes com ICD grave e grave/complicada tratados com TMF demonstrou uma taxa de cura clínica de 91% (52/57) após um mês, sendo 100% (19/19) para ICD grave e 87% (33/38) para ICD grave/complicada. Nenhum evento adverso grave foi relatado. Esses dados sugerem que o TMF pode ser uma opção terapêutica viável para ICD grave e complicada (Fischer *et al.*, 2017).

Apesar do potencial terapêutico do TMF na reconstituição da microbiota intestinal e no tratamento de doenças associadas à disbiose, ainda há questões a serem esclarecidas para determinar sua viabilidade em pacientes criticamente enfermos (Cammarota *et al.*, 2017; Alagna *et al.*, 2019). Entre os desafios estão a

seleção de pacientes e doadores, os métodos de preparação, as vias de administração (sonda nasogástrica, enema ou endoscopia) e o momento ideal para o procedimento. Como os antibióticos podem comprometer o transplante, o TMF provavelmente deve ser realizado após a interrupção da antibioticoterapia. Atualmente, são necessárias mais evidências para definir o papel dessa abordagem inovadora no cuidado de pacientes graves (Antonelli *et al.*, 2020).

3.5.4 Cirurgia

A colectomia de emergência é necessária em até 20% dos casos de infecção grave por *C. difficile*, e apresenta uma taxa de mortalidade superior a 45% (Grundfest-Broniatowski *et al.*, 1996). A indicação cirúrgica ocorre em casos de perfuração do cólon ou piora clínica sem resposta ao tratamento medicamentoso (Debast *et al.*, 2014). O tempo para intervenção é crucial, pois a colectomia precoce (dentro de 48–72 horas após o início da toxicidade sistêmica) está associada a melhores desfechos (Markelov *et al.*, 2011; Osman *et al.*, 2011).

Por outro lado, a ileostomia derivativa com lavagem colônica tem sido proposta como uma alternativa à colectomia no tratamento da ICD grave e complicada. Em um estudo comparando essa abordagem com um grupo histórico submetido à colectomia, 42 pacientes foram tratados com ileostomia e lavagem colônica. Essa estratégia resultou em uma redução da mortalidade (19% vs. 50%) e preservação do cólon em 39 de 42 pacientes (93%) (Neal *et al.*, 2011).

Uma revisão retrospectiva avaliou pacientes submetidos a cirurgia para ICD grave e complicada, comparando a mortalidade em 30 dias, mortalidade em 1 ano e preservação do cólon em 10 pacientes tratados com ileostomia em alça e lavagem colônica versus 13 pacientes submetidos à colectomia total. Embora não tenha havido diferença nas taxas de mortalidade em ambos os períodos, a ileostomia em alça permitiu a preservação do cólon em todos os seis pacientes sobreviventes (Fashandi *et al.*, 2017).

3.6 PREVENÇÃO ATRAVÉS DA IMUNIZAÇÃO

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou dois anticorpos monoclonais direcionados às toxinas A e B de *C. difficile* em 200 pacientes

initialmente tratados com metronidazol ou vancomicina. O tratamento com os anticorpos reduziu significativamente a taxa de recorrência da infecção de 25% para 7% (Lowy *et al.*, 2010). Além disso, um ensaio clínico de fase 3, envolvendo 2.655 pacientes com ICD primária ou recorrente, demonstrou que o bezlotoxumabe reduziu a recorrência da infecção de 28% para 17% (Wilcox *et al.*, 2017).

Atualmente, três vacinas estão em desenvolvimento, nas fases 2 e 3 de ensaios clínicos. A mais avançada é uma vacina baseada em toxoides inativados por formalina, com múltiplos estudos de fase 3 em andamento (NCT00772343, NCT03090191) (Kotloff *et al.*, 2001; Bruin *et al.*, 2016).

Outras abordagens incluem a VLA84, uma proteína recombinante de fusão contendo epítopos das toxinas A e B, e uma vacina de DNA, que demonstrou resultados promissores em modelos animais (Baliban *et al.*, 2014; Bézay *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016).

Embora essas estratégias preventivas sejam promissoras, é necessário realizar uma análise de custo-benefício do bezlotoxumabe em pacientes de UTI, e ainda faltam dados para definir as populações-alvo que mais se beneficiariam das vacinas. Além disso, a imunoterapia tem sido proposta, mas permanece em estágio experimental (Pizarro-Guajardo *et al.*, 2019).

A seguir, apresenta-se um comparativo com as diferentes opções terapêuticas e estratégias de prevenção da infecção por *C. difficile* conforme descritas no artigo (Quadro 1).

Quadro 1 - Comparação entre estratégias de tratamento e prevenção da ICD

Estratégia	Tipo	Indicação principal	Benefícios	Limitações ou desafios
Vancomicina oral	Tratamento	Episódios não graves / graves de ICD	Alta concentração no intestino; Eficaz	Custo; Não reduz tanto a recorrência
Fidaxomicina	Tratamento	Episódios iniciais, graves ou recorrentes	Menor taxa de recorrência; menos impacto na microbiota	Alto custo; Acesso limitado

Metronidazol	Tratamento	Casos leves ou como adjuvante em formas graves	Alternativa quando outros não disponíveis	Menor eficácia em formas graves
Tigeciclina	Tratamento	Casos graves/ complicados (uso off-label)	Atividade contra <i>C. difficile</i> ; Alguns resultados positivos	Pouca evidência; Ainda controverso
Vancomicina intracolônica	Tratamento adjuvante	Casos com megacôlon ou íleo paralítico	Alternativa quando via oral não é viável	Baseado em séries de casos; Não padronizado
Transplante de microbiota fecal (TMF)	Tratamento adjuvante	Casos recorrentes ou graves/ complicados	Alta taxa de cura Reconstituição da microbiota	Desafios logísticos; Seleção de doadores e protocolos
Cirurgia (colectomia ou ileostomia com lavagem)	Tratamento de resgate	Casos fulminantes ou refratários	Reduz mortalidade em casos graves; preservação do cólon possível	Alta morbimortalidade; Decisão cirúrgica crítica
Bezlotoxumabe (anticorpo monoclonal)	Prevenção de recorrência	Após tratamento com antibióticos	Reduz taxa de recorrência significativamente	Custo elevado; Uso ainda restrito
Vacinas em desenvolvimento	Prevenção	Prevenção primária em populações de risco	Promissoras em estudos clínicos iniciais	Em fase de testes; Eficácia e segurança pendentes

Fonte: A autora.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) continua sendo um dos maiores desafios no manejo de pacientes críticos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), dada sua alta incidência, morbimortalidade significativa e impacto econômico nos sistemas de saúde. O ambiente da UTI favorece a disseminação da bactéria devido ao uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro, à presença de comorbidades graves e à necessidade de procedimentos invasivos que comprometem a barreira intestinal.

Seu diagnóstico precoce é essencial para um tratamento eficaz, e estratégias laboratoriais baseadas na detecção de toxinas e testes moleculares vêm sendo aprimoradas para maior precisão diagnóstica. Todavia, desafios ainda persistem na diferenciação entre colonização assintomática e infecção ativa, tornando necessária uma abordagem clínica criteriosa na interpretação dos resultados.

O tratamento padrão da ICD envolve antibióticos como vancomicina e fidaxomicina, sendo o transplante de microbiota fecal uma alternativa eficaz em casos recorrentes. A imunização passiva, com o uso de anticorpos monoclonais como bezlotoxumabe, mostrou-se promissora na redução da recorrência da infecção, enquanto vacinas contra *C. difficile* seguem em fase de desenvolvimento. No entanto, a abordagem terapêutica em pacientes críticos requer considerações adicionais, incluindo o impacto do tratamento na microbiota intestinal e a necessidade de estratégias complementares, como o uso de antibióticos intracolônicos e suporte cirúrgico em casos graves.

As medidas preventivas continuam sendo fundamentais para o controle da ICD, com destaque para a implementação rigorosa de programas de gestão de antimicrobianos, práticas de higiene hospitalar, monitoramento ambiental e precauções de contato. Estratégias inovadoras, como o uso de probióticos e a manipulação do resistoma intestinal, também têm sido estudadas para mitigar a progressão da infecção e reduzir a dependência de antibióticos.

Apesar de sua relevância ser incontestável, a epidemiologia da ICD no Brasil ainda é pouco documentada, o que limita a aplicabilidade local das recomendações. Além disso, considerando que o presente estudo foca em pacientes de terapia

intensiva, os resultados apresentados podem não ser aplicáveis para outras populações hospitalares.

Diante dos avanços na compreensão da patogênese, diagnóstico e tratamento da ICD, futuras pesquisas devem focar na individualização das terapias, na ampliação do acesso a novas opções terapêuticas e na avaliação de custo-efetividade das intervenções emergentes. Ensaios clínicos robustos são necessários para validar estratégias inovadoras e otimizar o cuidado de pacientes críticos. Assim, a combinação de melhores práticas clínicas, novas tecnologias diagnósticas e abordagens terapêuticas direcionadas representa o caminho para reduzir o impacto da ICD nas UTIs e melhorar os desfechos clínicos desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AKAMINE, C. M. *et al.* The efficacy of intracolonic vancomycin for severe Clostridium difficile colitis: a case series. **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], v. 16, p. 1-7, 2016.
- AL MOMANI, L. A. *et al.* Fidaxomicin vs vancomycin for the treatment of a first episode of Clostridium difficile infection: a meta-analysis and systematic review. **Cureus**, [s.l.], v. 10, n. 6, 2018.
- LAGNA, L.; HAAK, B. W.; GORI, A.. Fecal microbiota transplantation in the UTI: perspectives on future implementations. **Intensive care medicine**, [s.l.], v. 45, p. 998-1001, 2019.
- ALCIDES, A. P. P. *et al.* New PCR ribotypes of Clostridium difficile detected in children in Brazil: prevalent types of Clostridium difficile in Brazil. **Antonie Van Leeuwenhoek**, [s.l.], v. 92, p. 53-59, 2007.
- ALDAPE, M. J. *et al.* Tigecycline suppresses toxin A and B production and sporulation in Clostridium difficile. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 70, n. 1, p. 153-159, 2015.
- ALHAZZANI, W. *et al.* Withholding pantoprazole for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a pilot randomized clinical trial and meta-analysis. **Critical care medicine**, [s.l.], v. 45, n. 7, p. 1121-1129, 2017.
- ANTONELLI, M. *et al.* Clostridioides difficile (formerly Clostridium difficile) infection in the critically ill: an expert statement. **Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 46, n. 2, p. 215-224, 2020.
- ARONIADIS, O. C. *et al.* Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated Clostridium difficile infection: a multicenter experience. **Journal of clinical gastroenterology**, [s.l.], v. 50, n. 5, p. 398-402, 2016.
- BALASSIANO, I. T. *et al.* An outbreak case of Clostridium difficile-associated diarrhea among elderly inpatients of an intensive care unit of a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, [s.l.], v. 68, n. 4, p. 449-455, 2010.
- BALASSIANO, I. T. *et al.* Clostridium difficile: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. **Journal of medical microbiology**, [s.l.], v. 61, n. 2, p. 169-179, 2012.
- BALIBAN, S. M. *et al.* An optimized, synthetic DNA vaccine encoding the toxin A and toxin B receptor binding domains of Clostridium difficile induces protective antibody responses in vivo. **Infection and immunity**, [s.l.], v. 82, n. 10, p. 4080-4091, 2014.
- BALSELLS, E. *et al.* Global burden of Clostridium difficile infections: a systematic review and meta-analysis. **Journal of global health**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 010407, 2018.

- BAUER, M. P. *et al.* Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. **The Lancet**, [s.l.], v. 377, n. 9759, p. 63-73, 2011.
- BAUR, D. *et al.* Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 9, p. 990-1001, 2017.
- BEINORTAS, T. *et al.* Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 9, p. 1035-1044, 2018.
- BÉZAY, N. *et al.* Safety, immunogenicity and dose response of VLA84, a new vaccine candidate against Clostridium difficile, in healthy volunteers. **Vaccine**, [s.l.], v. 34, n. 23, p. 2585-2592, 2016.
- BISHOP, E. J. *et al.* The outcome of patients with severe and severe-complicated Clostridium difficile infection treated with tigecycline combination therapy: a retrospective observational study. **Internal medicine journal**, [s.l.], v. 48, n. 6, p. 651-660, 2018.
- BOUZA, E. *et al.* Is Clostridium difficile infection an increasingly common severe disease in adult intensive care units? A 10-year experience. **Journal of critical care**, [s.l.], v. 30, n. 3, p. 543-549, 2015.
- BROWN, K. A. *et al.* Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.], v. 57, n. 5, p. 2326-2332, 2013.
- BRUYN, G. *et al.* Defining the optimal formulation and schedule of a candidate toxoid vaccine against Clostridium difficile infection: A randomized Phase 2 clinical trial. **Vaccine**, [s.l.], v. 34, n. 19, p. 2170-2178, 2016.
- BURKART, N. E. *et al.* Indications and relative utility of lower endoscopy in the management of Clostridium difficile infection. **Gastroenterology research and practice**, [s.l.], v. 2011, n. 1, p. 626582, 2011.
- CAMMAROTA, G. *et al.* European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 569-580, 2017.
- CANÇADO, G. G. L. *et al.* Impact of simultaneous glutamate dehydrogenase and toxin A/B rapid immunoassay on Clostridium difficile diagnosis and treatment in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [s.l.], v. 33, n. 2, p. 393-396, 2018.
- CORNELY, O. A. *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. **The Lancet infectious diseases**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 281-289, 2012.

COSTA, C. L. *et al.* Community-acquired diarrhea associated with Clostridium difficile in an HIV-positive cancer patient: first case report in Latin America. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 26, p. 138-139, 2014.

COSTA, D. V. S. *et al.* Adenosine receptors differentially mediate enteric glial cell death induced by Clostridioides difficile Toxins A and B. **Frontiers in Immunology**, [s.l.], v. 13, p. 956326, 2023.

CROBACH, M. J. T. *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. **Clinical microbiology and infection**, [s.l.], v. 22, p. S63-S81, 2016.

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). **The Lancet infectious diseases**, [s.l.], v. 14, n. 12, p. 1208-1219, 2014.

DEBAST, S. B. *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. **Clinical microbiology and infection**, [s.l.], v. 20, p. 1-26, 2014.

DINGLE, K. E. *et al.* Effects of control interventions on Clostridium difficile infection in England: an observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 411-421, 2017.

DODEK, P. M. *et al.* Length of stay and mortality due to Clostridium difficile infection acquired in the intensive care unit. **Journal of critical care**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 335-340, 2013.

FANG, F. C.; POLAGE, C. R.; WILCOX, M. H. Point-counterpoint: what is the optimal approach for detection of Clostridium difficile infection?. **Journal of clinical microbiology**, [s.l.], v. 55, n. 3, p. 670-680, 2017.

FASHANDI, A. Z. *et al.* An institutional comparison of total abdominal colectomy and diverting loop ileostomy and colonic lavage in the treatment of severe, complicated Clostridium difficile infections. **The American Journal of Surgery**, [s.l.], v. 213, n. 3, p. 507-511, 2017.

FERREIRA, C. E. A. *et al.* Prevalence of Clostridium spp. and Clostridium difficile in children with acute diarrhea in Sao Paulo city, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 98, p. 451-454, 2003.

FISCHER, M *et al.* Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated Clostridium difficile infection: description of a protocol with high success rate. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 470-476, 2015.

FISCHER, M. *et al.* Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated Clostridium difficile: a promising treatment approach. **Gut microbes**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 289-302, 2017.

- GENTRY, C. A. *et al.* Fidaxomicin versus oral vancomycin for severe Clostridium difficile infection: a retrospective cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 25, n. 8, p. 987-993, 2019.
- GERDING, D. N. *et al.* Clostridium difficile binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. **Gut microbes**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 15-27, 2014.
- GRUNDFEST-BRONIATOWSKI, S. *et al.* Clostridium difficile colitis in the critically ill. **Diseases of the colon & rectum**, [s.l.], v. 39, n. 6, p. 619-623, 1996.
- GUERRI, S. *et al.* Clostridium difficile colitis: CT findings and differential diagnosis. **La radiologia medica**, [s.l.], v. 124, p. 1185-1198, 2019.
- GUERY, B.; BARBUT, F.; TSCHUDIN-SUTTER, S. Diagnostic and therapy of severe Clostridioides difficile infections in the UTI. **Current opinion in critical care**, [s.l.], v. 26, n. 5, p. 450-458, 2020.
- GUH, A. Y. *et al.* Trends in US burden of Clostridioides difficile infection and outcomes. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 14, p. 1320-1330, 2020.
- GUPTA, A.; ANANTHAKRISHNAN, A. N. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for Clostridioides difficile infection: a narrative review. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 14, p. 17562848211018654, 2021.
- HE, D. *et al.* Clostridium difficile toxin A triggers human colonocyte IL-8 release via mitochondrial oxygen radical generation. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 122, n. 4, p. 1048-1057, 2002.
- IANIRO, G. *et al.* Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. **United European Gastroenterology Journal**, [s.l.], v. 6, n. 8, p. 1232-1244, 2018.
- IGARASHI, Y. *et al.* Oral vancomycin versus metronidazole for the treatment of Clostridioides difficile infection: meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of infection and chemotherapy**, [s.l.], v. 24, n. 11, p. 907-914, 2018.
- JOHAL, S. S. *et al.* Differential effects of varying concentrations of Clostridium difficile toxin A on epithelial barrier function and expression of cytokines. **The Journal of infectious diseases**, [s.l.], v. 189, n. 11, p. 2110-2119, 2004.
- KARANIKA, S. *et al.* Prevalence and clinical outcomes of Clostridium difficile infection in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. In: **Open forum infectious diseases**. Oxford University Press, 2016. p. ofv186.
- KIM, P. K. *et al.* Intracolonic vancomycin for severe Clostridium difficile colitis. **Surgical Infections**, [s.l.], v. 14, n. 6, p. 532-539, 2013.
- KOTLOFF, K. L. *et al.* Safety and immunogenicity of increasing doses of a Clostridium difficile toxoid vaccine administered to healthy adults. **Infection and immunity**, [s.l.], v. 69, n. 2, p. 988-995, 2001.

- KRAG, M. *et al.* Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the UTI. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 379, n. 23, p. 2199-2208, 2018.
- KRUTOVA, M.; WILCOX, M. H.; KUIJPER, E. J. The pitfalls of laboratory diagnostics of Clostridium difficile infection. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 24, n. 7, p. 682-683, 2018.
- KUEHNE, S. A. *et al.* The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection. **Nature**, [s.l.], v. 467, n. 7316, p. 711-713, 2010.
- LANGE, K. *et al.* Effects of antibiotics on gut microbiota. **Digestive Diseases**, [s.l.], v. 34, n. 3, p. 260-268, 2016.
- LESSA, F. C. *et al.* Burden of Clostridium difficile infection in the United States. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 372, n. 9, p. 825-834, 2015.
- LOO, V. G. *et al.* A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 353, n. 23, p. 2442-2449, 2005.
- LOUIE, T. J. *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 364, n. 5, p. 422-431, 2011.
- LOWY, I. *et al.* Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 362, n. 3, p. 197-205, 2010.
- MALAMOOD, M. *et al.* Vancomycin enemas as adjunctive therapy for Clostridium difficile infection. **Journal of Clinical Medicine Research**, [s.l.], v. 7, n. 6, p. 422, 2015.
- MANEA, E. *et al.* The role of tigecycline in the management of Clostridium difficile infection: a retrospective cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 180-184, 2018.
- MARCON, A. P.; GAMBA, M. A.; VIANNA, L. A. C.. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 10, p. 384-389, 2006.
- MARKELOV, A.; LIVERT, D.; KOHLI, H.. Predictors of fatal outcome after colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis: a 10-year experience. **The American Surgeon**, [s.l.], v. 77, n. 8, p. 977-980, 2011.
- MASEDA, D. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter the microbiota and exacerbate Clostridium difficile colitis while dysregulating the inflammatory response. **MBio**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 10.1128/mbio.02282-18, 2019.
- MCDONALD, L. C. *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). **Clinical infectious diseases**, [s.l.], v. 66, n. 7, p. e1-e48, 2018.

- NASIRI, M. J. *et al.* Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. **Anaerobe**, [s.l.], v. 50, p. 32-37, 2018.
- NAVALKELE, B. D.; LERNER, S. A. Intravenous tigecycline facilitates cure of severe Clostridium difficile infection (ICD) after failure of standard therapy: a case report and literature review of tigecycline use in ICD. In: **Open Forum Infectious Diseases**. Oxford University Press, 2016. p. ofw094.
- NEAL, M. D. *et al.* Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage: An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated: Clostridium difficile: Associated Disease. **Annals of surgery**, [s.l.], v. 254, n. 3, p. 423-429, 2011.
- NOVAKOVA, E. *et al.* Diagnostic methods of Clostridioides difficile infection and Clostridioides difficile Ribotypes in Studied Sample. **Antibiotics**, [s.l.], v. 10, n. 9, p. 1035, 2021.
- OSMAN, K. A. *et al.* Emergency colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis: striking the right balance. **Scandinavian journal of gastroenterology**, [s.l.], v. 46, n. 10, p. 1222-1227, 2011.
- PENZINGER, S. *et al.* Fidaxomicin therapy in critically ill patients with Clostridium difficile infection. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.], v. 59, n. 3, p. 1776-1781, 2015.
- PIZARRO-GUAJARDO, M. *et al.* New insights for vaccine development against Clostridium difficile infections. **Anaerobe**, [s.l.], v. 58, p. 73-79, 2019.
- POLIVKOVA, S. *et al.* Fidaxomicin versus metronidazole, vancomycin and their combination for initial episode, first recurrence and severe Clostridioides difficile infection—an observational cohort study. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 103, p. 226-233, 2021.
- ROKAS, K. E. E. *et al.* The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with Clostridium difficile infection. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 61, n. 6, p. 934-941, 2015.
- SARTELLI, M. *et al.* 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. **World Journal of Emergency Surgery**, [s.l.], v. 14, p. 1-29, 2019.
- SELVANDERAN, S. P. *et al.* Pantoprazole or placebo for stress ulcer prophylaxis (POP-UP): randomized double-blind exploratory study. **Critical care medicine**, [s.l.], v. 44, n. 10, p. 1842-1850, 2016.
- SHETLER, K. *et al.* Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. **Surgical endoscopy**, [s.l.], v. 15, p. 653-659, 2001.
- SMITS, W. K. *et al.* Clostridium difficile infection. **Nature reviews Disease primers**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.

- STEVENS, V. W. *et al.* Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with Clostridium difficile infection. **JAMA internal medicine**, [s.l.], v. 177, n. 4, p. 546-553, 2017.
- STOIAN, M. *et al.* COVID-19 and Clostridioides difficile coinfection analysis in the Intensive Care Unit. **Antibiotics**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 367, 2024.
- SZABO, B. G. *et al.* Use of intravenous tigecycline in patients with severe Clostridium difficile infection: a retrospective observational cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 22, n. 12, p. 990-995, 2016.
- TURNER, N. A.; SMITH, B. A.; LEWIS, S. S. Novel and emerging sources of Clostridioides difficile infection. **PLoS pathogens**, [s.l.], v. 15, n. 12, p. e1008125, 2019.
- WARNY, M. *et al.* Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. **The Lancet**, [s.l.], v. 366, n. 9491, p. 1079-1084, 2005.
- WILCOX, M. H. *et al.* Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 376, n. 4, p. 305-317, 2017.
- ZAHAR, J. R. *et al.* Outcome of UTI patients with Clostridium difficile infection. **Critical care**, [s.l.], v. 16, p. 1-10, 2012.
- ZHANG, B. Z. *et al.* A DNA vaccine targeting TcdA and TcdB induces protective immunity against Clostridium difficile. **BMC infectious diseases**, [s.l.], v. 16, p. 1-8, 2016.