

BMJ Best Practice

Doença associada ao *Clostridium difficile*

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	21
Novidades	30
Acompanhamento	32
Recomendações	32
Complicações	32
Prognóstico	33
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
Recursos online	36
Referências	37
Imagens	44
Aviso legal	46

Resumo

- ♦ Pacientes geralmente apresentam diarreia, dor abdominal, leucocitose e história de uso recente de antibióticos. Outros sintomas comuns incluem febre, desconforto e distensão abdominal.
- ♦ O teste deve ser limitado a pacientes com novo episódio de diarreia não explicado (definido como 3 ou mais fezes não formadas em 24 horas). Recomenda-se teste molecular isolado ou como parte de um algoritmo de várias etapas dependendo dos protocolos institucionais locais. Pode haver evidência de pseudomembranas na sigmoidoscopia ou colonoscopia em alguns pacientes.
- ♦ O tratamento consiste em interromper o agente antimicrobiano desencadeante e iniciar terapia com vancomicina oral ou fidaxomicina. Cirurgia pode ser necessária em caso de doença fulminante.
- ♦ Cerca de 5% a 50% dos pacientes tratados têm recorrência após interrupção da terapia, mas a maioria responde a um segundo ciclo de terapia. O transplante de microbiota fecal pode ser recomendado em pacientes com várias recorrências.

Definição

Infecção do cólon causada pela bactéria *Clostridium difficile*. Caracterizada por inflamação do cólon e formação de pseudomembranas. Ocorre em pacientes cuja flora intestinal normal tenha sido desarranjada por uso recente de antibióticos. Também conhecida como colite pseudomembranosa, infecção por *Clostridium difficile* ou doença associada ao C difficile (DACD). Este tópico aborda o diagnóstico e o tratamento somente de adultos.

O Clinical and Laboratory Standards Institute dos EUA anunciou uma mudança na nomenclatura do nome da espécie de *Clostridium difficile* para *Clostridioides difficile* em 2018; porém, tal mudança de nome ainda não foi amplamente adotada.[1]

Este tópico aborda o diagnóstico e o tratamento da infecção por C difficile somente em adultos.

Epidemiologia

A infecção por *Clostridium difficile* tornou-se a causa mais comum de infecções associadas a serviços de saúde nos hospitais dos EUA, com estimativas de 500,000 infecções e 29,000 óbitos (em até 30 dias após o diagnóstico inicial) em pacientes americanos em um ano. Aproximadamente 65% dos casos estavam associados a serviços de saúde (incluindo instituições asilares e pacientes que visitaram ambientes ambulatoriais), mas apenas 24% dos casos tiveram início durante a hospitalização. A incidência de infecção associada aos cuidados de saúde foi de 92.8 por 100,000 pessoas, enquanto a incidência da infecção associada à comunidade foi de 48.2 por 100,000 pessoas. Pessoas brancas, mulheres e pacientes com 65 anos de idade ou mais apresentaram uma incidência maior da infecção.[4] Um estudo prospectivo revelou que a infecção por C difficile é responsável por aproximadamente 10% dos pacientes que procuram o pronto-socorro com diarreia e vômitos, e mais de um terço deles não apresentaram os fatores de risco tradicionais para a infecção.[5]

A epidemiologia mudou nos anos 2000 por causa da emergência da cepa NAP1 mais tóxica (também conhecida como cepa epidêmica 027 de ribotipagem por reação em cadeia da polimerase).[6] [7] [8] Ocorreram surtos na América do Norte, no Reino Unido, na Europa e na Ásia. A prevalência da cepa NAP1 diminuiu desde que foi isolada pela primeira vez, mas continua sendo um problema nos EUA. O surgimento desta cepa pode ser resultante do uso disseminado de fluoroquinolonas.[9] A cepa NAP1 é mais prevalente em infecções associadas a serviços de saúde.[4]

Relatou-se que as taxas de recorrência variam de 5% a 50%, embora um estudo tenha mostrado pelo menos uma recorrência em 21% das infecções associadas aos serviços de saúde e 14% das infecções associadas à comunidade.[4] O risco de desenvolver um primeiro episódio recorrente após um episódio inicial é de 25%, com um risco de 38% para um segundo episódio, 29% para um terceiro episódio e 27% para um quarto episódio. O risco de infecção grave diminuiu a cada recorrência subsequente.[10] A incidência inicial de infecção com várias recorrências aumentou nos últimos anos. Entre os fatores de risco para infecção recorrente estão sexo feminino, envelhecimento, doença renal crônica, diagnóstico em uma instituição asilar e uso recente de corticosteroides ou inibidores da bomba de prótons.[11]

O C difficile é responsável por 48% das infecções gastrointestinais associadas a serviços de saúde em pronto-socorros de hospitais de atendimento de emergência em toda a Europa.[12] No Reino Unido, 5038 casos foram relatados entre janeiro de 2017 e janeiro de 2018 em pacientes com 2 anos de idade ou mais (apenas casos confiáveis).[13] Foram relatadas taxas de incidência na Ásia semelhantes às da Europa e América do Norte.[14]

Etiologia

Antibióticos de amplo espectro desarranjam a flora intestinal normal, sendo os agentes causadores mais comuns a ampicilina, as cefalosporinas, a clindamicina, as carbapenêmicos e as fluoroquinolonas.[15] A colonização por *Clostridium difficile* ocorre após este desarranjo na flora intestinal pela ingestão de esporos resistentes ao calor, os quais se transformam em formas vegetativas no cólon.[16]

A transmissão no ambiente de cuidados médicos provavelmente é o resultado da disseminação de pessoa para pessoa por meio da via fecal-oral (por exemplo, pelas mãos dos profissionais da saúde), de fômites de alto risco (por exemplo, comadres ou termômetros retais cuja limpeza não foi feita de forma adequada) ou de exposição direta a um ambiente contaminado. Pacientes assintomáticos com colonização também podem contribuir para a disseminação.[2]

Fisiopatologia

O período de incubação é geralmente de 2 a 3 dias, mas pode ser superior a uma semana.[2] Os *Clostridium difficile* são bastonetes Gram-positivos, anaeróbios, formadores de esporos que produzem toxinas A e B. Estas toxinas causam uma resposta inflamatória no intestino grosso, levando a um aumento da permeabilidade vascular e à formação de pseudomembrana.[3] As pseudomembranas colônicas têm um aspecto distinto de placas aderentes elevadas amarelas e brancas de encontro a uma mucosa inflamada e são compostas de neutrófilos, fibrina, mucina e detritos celulares.[3]

Acredita-se que a toxina A desempenhe um papel mais decisivo que a toxina B na patogênese, pois verificou-se que ela induz maior dano ao tecido e acúmulo de fluido em modelos animais experimentais. Acredita-se que a toxina B começa a atuar somente após a mucosa colônica ter sido danificada pela toxina A.[3]

Dependendo das respostas imunes do hospedeiro e da toxigenicidade da cepa do *C. difficile*, há o desenvolvimento de um estado de portador assintomático ou de uma doença associada ao *C. difficile*. Os portadores assintomáticos são menos propensos a apresentar evidência de formação de toxina.

As manifestações clínicas geralmente ocorrem nos dias 4 a 9 da antibioticoterapia, mas podem ocorrer até 8 semanas após a interrupção dos antibióticos.[16]

Os pacientes debilitados podem não conseguir desenvolver uma resposta imune de imunoglobulina à toxina A.[16]

Classificação

Vigilância de casos[2]

Início na unidade de saúde:

- Infecção por *Clostridium difficile* identificada em laboratório que ocorre mais de 3 dias após a internação na unidade de saúde (por exemplo, no 4o. dia ou depois). As unidades de saúde devem acompanhar esses casos para detectar aumentos no número de casos e surtos.

Associado à unidade de saúde e ao início na comunidade:

- Infecção por *C. difficile* ocorrendo em até 28 dias após a alta da unidade de saúde.

Associado à comunidade:

- Infecção por *C. difficile* sem permanência noturna documentada em uma unidade de saúde nas 12 semanas anteriores.

Prevenção primária

Usar corretamente os agentes antimicrobianos e interrompê-los logo que possível ajuda a reduzir as modificações da flora intestinal, tornando menos provável o acometimento pelo *Clostridium difficile*. Além disso, o uso de probióticos pode ser útil na prevenção primária. Uma revisão sistemática e metanálise de 31 ensaios clínicos randomizados e controlados (8672 pacientes) mostrou que havia evidências de qualidade moderada de que probióticos eram seguros e eficazes na prevenção de diarreia associada a *C. difficile* quando usados com antibióticos em pacientes que não são imunocomprometidos ou que estão gravemente debilitados.[33] A administração de probióticos perto da primeira dose de antibióticos mostrou reduzir o risco de infecção por *C. difficile* em mais de 50% nos adultos hospitalizados.[34] Porém, diretrizes dos EUA não recomendam seu uso para prevenção fora de ensaios clínicos dada a insuficiência de dados.[2]

Orientação sobre o controle de infecções e lavar as mãos com água e sabão ajudam a prevenir a disseminação de paciente para paciente. A Organização Mundial da Saúde fornece diretrizes sobre a técnica correta de lavar as mãos. Foi demonstrado que uma técnica de lavagem estruturada é mais eficaz que uma técnica não estruturada contra o *C. difficile*. [35] [WHO: [guidelines on hand hygiene](#)] Os pacientes devem receber cuidados com precauções de contato por pelo menos 48 horas após a resolução da diarreia.[36]

A limpeza ambiental em hospitais é fundamental para prevenir a introdução ou disseminação de patógenos.[37] [38] Os agentes que liberam cloro são mais eficazes que os detergentes para matar os esporos produzidos pelo *C. difficile*. [39] [40] [41] Estudos indicam que o sistema de desinfecção por névoa seca de peróxido de hidrogênio é mais eficaz que a solução de hipoclorito de sódio a 0.5% para erradicar os esporos do *C. difficile*, e é considerado uma nova alternativa para desinfetar os quartos de pacientes com infecção por *C. difficile*. [42]

Outra nova alternativa é uma tecnologia móvel e totalmente automatizada de descontaminação de quarto que utiliza irradiação ultravioleta-C para destruir os patógenos.[43] Embora se tenha demonstrado que melhores estratégias de limpeza aumentam a perfeição e a eficácia da limpeza, isso não resultou em uma incidência menor de infecção por *C. difficile*, conforme os resultados de um ensaio clínico.[44]

A administração antimicrobiana deve ser um componente central nos programas de controle da infecção por *C. difficile*. [17] Os benefícios dos programas de manejo incluem efeitos adversos reduzidos e melhores desfechos do paciente. As recomendações incluem:[2]

- Minimizar a frequência e a duração de antibióticos, bem como o número de antibióticos prescritos, para reduzir o risco de infecção por *C. difficile*.
- Implementação de um programa de manejo com antibióticos
- Deve-se considerar a restrição de fluoroquinolonas, clindamicina e cefalosporinas (exceto para profilaxia cirúrgica).

Uma metanálise revelou que programas de manejo mostraram reduzir significativamente a incidência de infecções por *C. difficile* em 32% em pacientes hospitalizados e foram mais eficazes quando implementados com medidas de controle de infecção.[18]

Não existem evidências suficientes para recomendar a descontinuação do inibidor da bomba de prótons para evitar a infecção por *C. difficile*; porém, ele deve ser descontinuado se não for necessário.[2]

Prevenção secundária

Deve-se ter cuidado com antibióticos conhecidos por causarem (ou suspeitos de causarem) infecção por *Clostridium difficile* (por exemplo, ampicilina, cefalosporinas, clindamicina, carbapenemas e fluoroquinolonas), particularmente em grupos específicos de pacientes (por exemplo, idosos, pacientes hospitalizados e pacientes imunossuprimidos). Deve-se lavar rigorosamente as mãos.

Estratégias de profilaxia secundária (por exemplo, probióticos, doses profiláticas de vancomicina ou fidaxomicina) em pacientes que precisam de antibioticoterapia para outra indicação após o tratamento do *C. difficile* foram estudadas em ensaios clínicos randomizados e controlados.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 72 anos de idade relata história de 5 dias de dor abdominal, náuseas, diarreia intensa, febre e mal-estar. Duas semanas antes ele começou a tomar levofloxacino para pneumonia adquirida na comunidade com resolução dos sintomas pulmonares. O exame revela febre de 38.3 °C (101 °F) e leve distensão abdominal com mínima sensibilidade. Os exames laboratoriais revelam contagens de leucócitos no sangue periférico de 12,000/mm³ e exame de fezes por guaiaco levemente positivo para sangue oculto.

Outras apresentações

Os sintomas podem variar de diarreia isolada leve a diarreia aquosa intensa, com dor abdominal intensa e contagens elevadas de leucócitos no sangue periférico. Pode evoluir para colite com risco de vida, especialmente em idosos. Uma súbita elevação dos leucócitos em um paciente com diarreia e história de uso recente de antibióticos pode ser um indicador de iminente colite fulminante.[3]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na obtenção de uma história precisa, exame físico e confirmação por exames apropriados. O diagnóstico deve ser considerado para pacientes com história de exposição recente a antibiótico e que apresentem diarreia. O teste deve ser limitado a pacientes com novo episódio de diarreia não explicado (definido como 3 ou mais fezes não formadas em 24 horas). Recomenda-se teste molecular isolado ou como parte de um algoritmo de várias etapas dependendo dos protocolos institucionais locais.

História

Pacientes com idade avançada, história recente de uso de antibióticos, comorbidades clínicas (por exemplo, doença inflamatória intestinal, doença renal crônica, infecção por vírus da imunodeficiência humana [HIV]), hospitalização prolongada, residência em uma instituição asilar, história de uso de medicamentos supressores de ácido, história de transplante de órgão sólido ou célula-tronco hematopoiética ou uma história de doença associada ao *Clostridium difficile* estão especialmente em risco. Os antibióticos mais comuns envolvidos são a ampicilina, cefalosporina, clindamicina, carbapenema e fluoroquinolona, especialmente nos 3 meses precedentes.[15] [16]

Os pacientes comumente apresentam febre, diarreia, dor abdominal, náuseas ou vômitos.

Exame físico

Pode revelar qualquer coisa, desde pouco ou nenhum desconforto abdominal até sinais de abdome agudo.

Sintomas sistêmicos de choque, incluindo hipotensão e taquicardia, com intensa dor e desconforto abdominal, sugerem colite fulminante. A doença fulminante é definida como um caso complicado grave de infecção por *C. difficile* com alto risco de morte.

Investigações iniciais

Hemograma completo com diferencial deve ser solicitado na avaliação inicial, o qual geralmente apresenta leucocitose. Se a contagem de leucócitos estiver muito elevada (30,000 a 50,000/mm³), o paciente está sob risco de colite fulminante.

Uma radiografia abdominal deve ser realizada em pacientes com distensão abdominal ou sinais e sintomas sugerindo infecção. Pode mostrar dilatação do cólon.[16]

Amostras fecais devem ser coletadas na investigação primária e examinadas quanto à presença de sangue oculto.

A diferenciação entre a infecção por *C. difficile* e a colonização apresenta um desafio diagnóstico, e não há consenso quanto ao melhor método diagnóstico. Os testes detectam o próprio organismo (ou seja, testes de amplificação de ácido nucleico [NAATs], como reação em cadeia da polimerase das fezes, ensaio imunoenzimático para glutamato desidrogenase [GDH] ou cultura toxigênica) ou suas principais toxinas (ou seja, ensaios imunoenzimáticos da toxina A e B, ensaio de neutralização da citotoxicidade de cultura celular) diretamente nas fezes. O teste molecular, o método diagnóstico mais comum utilizado, não diferencia entre infecção e colonização. É altamente sensível com especificidade baixa/moderada. Portanto, para um bom manejo diagnóstico, recomenda-se que o teste seja limitado a pacientes com novo episódio de diarreia não explicado (definido como 3 ou mais fezes não formadas em 24 horas) que não estão recebendo laxantes; porém, essa recomendação é baseada em evidências de qualidade muito baixa. Se os funcionários do hospital e laboratório concordarem quanto a esses critérios de envio de fezes, o NAAT isolado é recomendado, pois é o método de diagnóstico mais sensível nas amostras de fezes de pacientes que têm mais probabilidade de apresentar infecção por *C. difficile* com base nos sintomas clínicos. No entanto, se não houver critérios institucionais pré-acordados para envio de fezes do paciente, um teste de toxina fecal como parte de um algoritmo de várias etapas é recomendado (por exemplo, GDH associado a toxina; GDH associado a toxina, arbitrado por NAAT; ou NAAT associado a toxina) em vez de NAAT isolado. A repetição do teste não deve ser realizada em até 7 dias durante o mesmo episódio de diarreia, e os pacientes assintomáticos não devem ser examinados.[2]

Diretrizes europeias recomendam um algoritmo de duas etapas, começando com um teste altamente sensível (por exemplo, NAAT ou ensaio imunoenzimático de GDH) e, se possível, confirmação com um teste altamente específico (ensaio imunoenzimático de toxina A/B). Como alternativa, amostras podem ser examinadas com um ensaio imunoenzimático de GDH e toxina A/B.[45]

Exames posteriores

A sigmoidoscopia ou a colonoscopia é indicada se a terapia não for bem-sucedida, ou em pacientes cujos ensaios imunoenzimáticos foram negativos, ou se houver suspeita de outras causas como a colite isquêmica.

Uma tomografia computadorizada do abdome é indicada em pacientes com distensão abdominal, agravamento da dor ou ruídos hidroaéreos ausentes.

Novos exames

Biomarcadores fecais, como calprotectina e lactoferrina, estão sendo cada vez mais utilizados para distinguir entre causas inflamatórias de diarreia e causas não inflamatórias. Atualmente, não há evidências suficientes para recomendar o uso desses biomarcadores no diagnóstico de infecção por *C. difficile*. [2]

Fatores de risco

Fortes

exposição a antibióticos

- Os antibióticos mais comuns envolvidos são a ampicilina, cefalosporina, clindamicina, carbapenema e fluoroquinolona, especialmente nos 3 meses precedentes.[15] [16]
- A restrição do uso de fluoroquinolonas pareceu reduzir a incidência da infecção por *Clostridium difficile* na Inglaterra. A administração antimicrobiana deve ser um componente central nos programas de controle da infecção por *C difficile*. [17] Uma metanálise revelou que programas de manejo mostraram reduzir significativamente a incidência de infecções por *C difficile* em 32% em pacientes hospitalizados e foram mais eficazes quando implementados com medidas de controle de infecção. [18]
- Pacientes com alergia à penicilina podem correr maior risco de infecção em razão do uso de alternativas aos antibióticos betalactâmicos (por exemplo, fluoroquinolonas). [19]

idade avançada

- Os pacientes de idade avançada apresentam um aumento do risco de infecção por *C difficile*. [7]

hospitalização ou permanência em instituição asilar

- A infecção por *C difficile* é a principal causa de diarreia nosocomial em adultos.
- Portadores assintomáticos do *C difficile* toxigênico aumentam o risco de infecção em outros pacientes nos hospitais. [20] O risco de infecção aumenta conforme a permanência no hospital.

história de doença associada ao *Clostridium difficile*

- Relatou-se que as taxas de recorrência variam de 5% a 50%, embora um estudo tenha mostrado pelo menos uma recorrência em 21% das infecções associadas aos serviços de saúde e 14% das infecções associadas à comunidade. [4]
- Um pequeno número de pacientes apresenta recidivas repetidas, precisando de vários ciclos de tratamento, tentativas de redução gradual ou dose pulsada de vancomicina. [15]

uso de medicamentos supressores de ácido

- Inibidores da bomba de prótons foram associados a um aumento do risco de infecção por *C difficile*. [21] [22] [23] O efeito pode ser observado com antagonistas do receptor H2.

doença inflamatória intestinal

- Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam aumento do risco de infecção primária por *C difficile* e doença recorrente, bem como aumento de morbidade e mortalidade decorrente de infecção. [24] [25]

receptores de transplante de órgão sólido

- As taxas de infecção por *C difficile* são 5 vezes maiores nessa população em comparação aos pacientes de medicina geral. [26] [27]

receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas

- As taxas de infecção por *C. difficile* são 9 vezes maiores nessa população em comparação aos pacientes hospitalizados em geral.[28]

doença renal crônica

- As taxas de infecção por *C. difficile* são 2 a 2.5 vezes maiores nessa população, com um aumento do risco em pacientes com doença renal em estágio terminal.[29]

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Os pacientes apresentam aumento do risco por causa de imunossupressão subjacente, exposição a ambientes de cuidados de saúde e antibióticos ou uma combinação desses fatores.[30]

Fracos**agentes imunossupressores ou quimioterapia**

- Associação entre o uso de imunossupressores e o desenvolvimento da doença.[31]

cirurgia gastrointestinal

- Associação entre a cirurgia gastrointestinal e o desenvolvimento da doença.[32]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem exposição a antibiótico, idade avançada, hospitalização ou permanência em instituição asilar e história de doença associada ao *Clostridium difficile*.

diarreia (comum)

- Pode variar desde evacuação diarreica até diarreia intensa; a ausência de diarreia pode ser relacionada a megacólon tóxico ou íleo paralítico.

dor abdominal (comum)

- Pode ser leve ou ausente mas pode ser intensa, especialmente na colite fulminante.

Outros fatores de diagnóstico**febre (comum)**

- Pode ser baixa em casos leves.

desconforto abdominal (comum)

- Em geral presente, especialmente no abdome inferior.

náuseas e vômitos (incomum)

- Pode estar ausente.

distensão abdominal (incomum)

- Pode estar ausente.

sintomas de choque (incomum)

- Sintomas sistêmicos de choque, incluindo hipotensão e taquicardia, com intensa dor e desconforto abdominal, sugerem colite fulminante.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Rotineiramente solicitado. Esse exame não é sensível nem específico. Ele não descarta o diagnóstico se estiver normal. • Pode chegar a 30,000 a 50,000/mm³ na colite fulminante. 	aumento do número de leucócitos
teste de guáico (exame de sangue oculto nas fezes) <ul style="list-style-type: none"> • Realizado rotineiramente para descartar outros diagnósticos diferenciais. Geralmente os resultados são positivos, porém o resultado positivo não é específico para o diagnóstico. 	positivo para sangue oculto
reação em cadeia da polimerase em amostras de fezes <ul style="list-style-type: none"> • Recomendada como única investigação se as equipes do hospital e laboratório estiverem de acordo com os seguintes critérios de envio de fezes: novo episódio de diarreia não explicado (definido como 3 ou mais fezes não formadas em 24 horas) em pacientes que não estão tomando laxantes.[2] • Recomendada como parte de um algoritmo de várias etapas se não houver critérios institucionais pré-acordados para envio das fezes do paciente.[45] [2] • Altamente sensível com especificidade baixa/moderada. 	positiva
imunoensaio de fezes para glutamato desidrogenase <ul style="list-style-type: none"> • Detecta a presença de <i>Clostridium difficile</i> no intestino, embora não ofereça confirmação da infecção. • Recomendada como parte de um algoritmo de várias etapas se não houver critérios institucionais pré-acordados para envio das fezes do paciente.[45] [2] 	positiva
imunoensaio de fezes para toxinas A e B <ul style="list-style-type: none"> • Recomendada como parte de um algoritmo de várias etapas se não houver critérios institucionais pré-acordados para envio das fezes do paciente.[45] [2] • Resultados disponíveis dentro de poucas horas com sensibilidade de 65% a 85% e especificidade de 95% a 100%.[3] • Pode ser repetido até 3 vezes para aumentar sua sensibilidade, embora a evidência para teste ELISA (ensaio de imunoadsorção enzimática) repetido não seja conclusiva.[46] 	positiva
radiografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> • Solicitado se houver distensão abdominal significativa. 	ar no intestino, dilatação colônica

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ensaio de neutralização de citotoxicidade da cultura celular <ul style="list-style-type: none"> Solicitada quando há um surto ou casos que exigem acompanhamento epidemiológico. Os resultados podem não estar disponíveis por até 48 horas. O teste tem sensibilidade de 80% a 90% e especificidade de 99% a 100%.^[3] 	positiva para citotoxicidade
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> Indicada em pacientes com distensão abdominal, agravamento da dor ou ruídos hidroaéreos ausentes. ^[Fig-1] ^[Fig-2] 	dilatação colônica e espessamento colônico difuso
sigmoidoscopia ou colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> Ulcerações e formação de pseudomembrana são diagnósticas, mas podem estar ausentes. 	pseudomembrana colônica e colite

Novos exames

Exame	Resultado
lactoferrina ou calprotectina nas fezes <ul style="list-style-type: none"> Biomarcadores fecais estão sendo cada vez mais utilizados para distinguir entre causas inflamatórias de diarreia e causas não inflamatórias. Atualmente, não há evidências suficientes para recomendar o uso desses biomarcadores no diagnóstico de infecção por C difficile.^[2] 	elevado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Diarreia associada a antibióticos (DAA)	<ul style="list-style-type: none"> A DAA inclui a diarreia osmótica associada ao uso de antibióticos. Presença de náuseas e diarreia. Ausência de febre. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os exames dentro dos limites normais. Exames negativos para a toxina do Clostridium difficile.
Colite isquêmica	<ul style="list-style-type: none"> História de acidente vascular cerebral (AVC), hipotensão, insuficiência cardíaca, diabetes ou exposição abdominal a radiação. Sintomas de diarreia hemorrágica, dor abdominal, vômitos e febre. 	<ul style="list-style-type: none"> A colonoscopia revela superfície de mucosa inflamada ou úlceras isquêmicas. Angiografia revela interrupção do fluxo arterial.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Gastroenterite bacteriana ou viral	<ul style="list-style-type: none"> História de viagens, ingestão de alimento contaminado ou membros da família também doentes. Pode haver história de sangue nas fezes. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemocultura e coprocultura positivas para infecção bacteriana invasiva.
Doença inflamatória intestinal	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia crônica que pode ser sanguinolenta com manifestações extraintestinais. 	<ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia e achados patológicos que sugerem doença inflamatória intestinal.

Critérios de diagnóstico

Definição de caso[2]

A definição de caso recomendada para vigilância requer:

- A presença de diarreia ou evidências de megacólon ou íleo paralítico; e
- Um resultado positivo de teste diagnóstico laboratorial ou evidências de pseudomembranas na endoscopia ou histopatologia.

Caso incidente:

- Um novo episódio primário de início dos sintomas (nenhum episódio de início dos sintomas com resultado positivo nas 8 semanas anteriores) e um resultado de ensaio positivo.

Caso recorrente:

- Um episódio de início dos sintomas e resultado de ensaio positivo após um episódio nos 2 a 8 meses anteriores.

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento consiste em interromper o agente antimicrobiano implicado e iniciar a terapia apropriada.

Todos os pacientes ainda não hospitalizados devem ser internados a menos que não apresentem nenhum sintoma sistêmico e nenhuma disfunção orgânica; nesse caso, podem ser tratados ambulatorialmente. A maior parte das recomendações nesta seção baseiam-se nas diretrizes da Infectious Diseases Society of America (IDSA)/Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) publicadas no início de 2018.

Prevenção e controle de infecção

Pacientes hospitalizados com infecção suspeita ou confirmada devem ser isolados em um quarto privado com um banheiro exclusivo para reduzir o risco de infecção para outros pacientes. Em instituições onde há um número limitado de quartos privados, a prioridade deve ser atender os pacientes com incontinência fecal. É importante adotar precauções de contato em relação aos pacientes com suspeita de infecção antes de os resultados de exame tornarem-se disponíveis. As precauções de contato devem ser continuadas por pelo menos 48 horas após a resolução da diarreia e até a alta hospitalar se as taxas de infecção por *Clostridium difficile* permanecerem altas.[2] [36]

Profissionais de saúde devem usar aventais e luvas ao entrar em um quarto quando estiverem cuidando de um paciente. A higiene das mãos deve ser realizada antes e depois do contato com o paciente e após a remoção das luvas. Deve-se usar água e sabão ou um produto à base de álcool. Os pacientes devem ser encorajados a lavar as mãos e a tomar banho para reduzir a carga de esporos na pele. Equipamentos descartáveis para o paciente são preferíveis (termômetros retais não são recomendados).[2]

A Organização Mundial da Saúde fornece diretrizes sobre a técnica correta de lavar as mãos. Foi demonstrado que uma técnica de lavagem estruturada é mais eficaz que uma técnica não estruturada contra o *C. difficile*. [35] [WHO: [guidelines on hand hygiene](#)]

Descontinuar o agente causador

Na primeira sugestão de diagnóstico, o(s) antibiótico(s) deve(m) ser descontinuado(s) o mais rápido possível.[2] Se os antibióticos não puderem ser suspensos, um agente com menor probabilidade de causar infecção por *C. difficile* deverá substituí-los. Especificamente, devem ser evitadas a ampicilina, cefalosporina, clindamicina, carbapeném e fluoroquinolona.

Cuidados de suporte

Os pacientes devem ter seu status de fluido avaliado inicialmente, se eles estiverem hospitalizados. Quando houver necessidade, hidratação e reposição eletrolítica devem ser instituídas. Deve-se evitar o uso de agentes antimotilidade, incluindo opioides e loperamida, embora não haja evidências que deem suporte a essa recomendação.

Antibioticoterapia

A antibioticoterapia deve ser iniciada de forma empírica se houver probabilidade de um atraso substancial (>48 horas) na confirmação laboratorial ou para infecção fulminante. No caso dos outros pacientes, a antibioticoterapia pode ser iniciada após o diagnóstico de modo a limitar o uso excessivo de

antibióticos. Os esquemas recomendados baseiam-se na gravidade da doença e se o episódio é inicial ou recorrente.

Diretrizes dos EUA recomendam vancomicina oral ou fidaxomicina como agente de primeira linha para um episódio inicial de infecção por *C. difficile*. Antes, o antibiótico de preferência era o metronidazol oral; porém, agora ele só é recomendado em situações nas quais o acesso a agentes de primeira linha é limitado.[2]

Episódio inicial: não grave

- Dados clínicos de suporte: leucocitose com contagem leucocitária de $\leq 15,000$ células/mL e creatinina sérica < 0.13 mmol/L (< 1.5 mg/dL)
- Tratamento de primeira linha: vancomicina oral ou fidaxomicina por 10 dias
- Tratamento alternativo: metronidazol oral por 10 dias

Episódio inicial: grave

- Dados clínicos de suporte: leucocitose com contagem leucocitária de $\geq 15,000$ células/mL e creatinina sérica > 0.13 mmol/L (> 1.5 mg/dL)
- Tratamento de primeira linha: vancomicina oral ou fidaxomicina por 10 dias

Episódio inicial: fulminante (grave, infecção complicada)

- Dados clínicos de suporte: hipotensão, choque, íleo paralítico ou megacólon
- Tratamento de primeira linha: vancomicina oral (em uma dose maior que aquela para infecção não fulminante). Se íleo paralítico estiver presente, a instalação retal da vancomicina pode ser considerada. O metronidazol intravenoso deve ser administrado com vancomicina oral ou retal, especialmente se houver íleo paralítico, pois isso pode comprometer a administração da vancomicina oral no cólon
- Tratamentos alternativos: tigeciclina ou imunoglobulinas foram usadas em pacientes que não estão respondendo a tratamentos de primeira linha; porém, nenhum ensaio clínico controlado foi realizado.

As diretrizes internacionais ainda podem recomendar metronidazol como agente de primeira linha para a doença não grave. Por exemplo, as diretrizes europeias ainda recomendam o metronidazol como o agente de primeira linha para a doença não grave (como vancomicina ou fidaxomicina como alternativas) e a vancomicina como o agente de primeira linha para a doença grave.[47] O Public Health England do Reino Unido também dá suporte a essas recomendações.[48] A publicação dessas diretrizes precede as diretrizes da IDSA/SHEA publicadas no início de 2018. Consulte as orientações locais.

Uma metanálise descobriu que a evidência da mais alta qualidade indica que a fidaxomicina é significativamente melhor do que a vancomicina na cura sintomática sustentada (definida como o número de pacientes com resolução de diarreia menos o número de pacientes com recorrência ou morte) em adultos com infecções não múltiplas recorrentes. É, portanto, considerada uma opção de tratamento melhor do que a vancomicina em todos os pacientes, exceto aqueles com infecções graves. As taxas de cura com metronidazol foram significativamente menores em comparação com vancomicina e fidaxomicina.[49]

Uma revisão Cochrane mostrou evidências de qualidade moderada sugerindo que a vancomicina é superior ao metronidazol e que a fidaxomicina é superior à vancomicina, na obtenção da cura sintomática em pacientes com infecção por *C. difficile*, embora a diferença na eficácia não seja muito grande. Não foi possível tirar qualquer conclusão definitiva sobre a eficácia do tratamento com antibióticos na doença grave, pois a maior parte dos estudos não incluiu esses pacientes. Não se chegou a conclusões quanto à necessidade de tratamento com antibióticos em pacientes com infecção leve, além da descontinuação do antibiótico causador, pela falta de estudos de controle de ausência de tratamento na revisão.[50] Dados sugerem que a fidaxomicina é eficaz para o tratamento de infecção por *C. difficile* leve a moderada e que é superior a vancomicina oral na resposta clínica sustentada e na redução da recorrência.[51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58]

Vancomicina ou fidaxomicina são os agentes preferenciais em pacientes com doença inflamatória intestinal subjacente. Em geral, esses pacientes também precisam de tratamento agressivo. A decisão de interromper ou continuar os agentes imunossupressores em pacientes com doença inflamatória intestinal durante a infecção aguda deve ser tomada caso a caso.[59]

Nitazoxanida e ácido fusídico também podem ser eficazes para o tratamento de um episódio inicial de infecção por *C. difficile*, mas apresentam menos evidências de suporte. Não há evidências que deem suporte ao uso de rifaximina, tigeciclina ou bacitracina para o tratamento de um episódio inicial.

Cirurgia

Pode ser justificada a cirurgia em doenças fulminantes ou em pacientes que não respondam à antibioticoterapia.[3] [60] [2] A forma fulminante é pouco valorizada como doença que traz risco à vida em vista da falta de conhecimento sobre sua gravidade e por ser uma síndrome clinicamente inespecífica. Diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para um bom desfecho, e a intervenção cirúrgica precoce deve ser considerada em pacientes que não respondem à terapia medicamentosa ou que apresentam aumento de contagem leucocitária ou nível de lactato. O procedimento cirúrgico de preferência é a colectomia subtotal com preservação do reto. A ileostomia em alça para derivação (com lavagem cólica seguida por jatos de vancomicina anterógrados) é uma abordagem alternativa.[2]

Infecção recorrente

Relatou-se que as taxas de recorrência variam de 5% a 50%, embora um estudo tenha mostrado pelo menos uma recorrência em 21% das infecções associadas aos serviços de saúde e 14% das infecções associadas à comunidade.[4] Aproximadamente 25% dos pacientes tratados com vancomicina em um episódio inicial experimentam pelo menos um episódio recorrente.[61] [51]

As opções de tratamento dependem do tratamento usado no episódio inicial. Uma primeira recorrência pode ser tratada com os seguintes esquemas de antibióticos:[2]

- Um esquema prolongado de dose em pulsos e reduzido gradualmente com vancomicina oral (se a vancomicina oral foi usada no episódio inicial)
- Um ciclo padrão de 10 dias com fidaxomicina (se a vancomicina oral foi usada no episódio inicial)
- Um ciclo padrão de 10 dias com vancomicina oral (se o metronidazol foi usado no episódio inicial)

Estudos mostraram uma possível redução da recorrência em pacientes com cepa não B1/NAP1 quando tratados com fidaxomicina em comparação com vancomicina.[51] [52]

Recorrências subsequentes podem ser tratadas com os seguintes esquemas de antibióticos:[2]

- Um esquema prolongado de dose em pulsos e reduzido gradualmente com vancomicina oral
- Um ciclo padrão de 10 dias com vancomicina oral seguida por rifaximina por 20 dias
- Um ciclo padrão de 10 dias com fidaxomicina

O transplante de microbiota fecal (FMT) é uma opção em pacientes com pelo menos duas recorrências e quando a antibioticoterapia tiver falhado.[2] O procedimento envolve a implantação de fezes processadas coletadas de um doador saudável no trato intestinal de pacientes infectados para corrigir a disbiose intestinal. Um curto ciclo de indução de vancomicina oral pode ser usado para reduzir a carga do *C. difficile* em pacientes que não estão recebendo antibioticoterapia antes do transplante de microbiota fecal (FMT) planejado. Ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram altas taxas de sucesso.[62] [63] [64] Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados constatou que houve evidências de qualidade moderada para indicar que o FMT é mais eficaz que a vancomicina ou o placebo.[65] O FMT congelado é tão eficaz quanto o FMT fresco para a resolução da diarreia,[63] [66] e a administração digestiva baixa pode ser mais eficaz que a administração digestiva alta.[67] Em geral, o FMT é bem tolerado, mas pode haver efeitos adversos como febre, desconforto abdominal, flatulência, náuseas/vômitos, diarreia/constipação e infecções.[68] As consequências em longo prazo são desconhecidas. Não há evidências suficientes para recomendar o FMT para doença grave,[69] e pode ser menos eficaz em eliminar a infecção por *C. difficile* em pacientes com doença inflamatória intestinal.[70] Mais pesquisas sobre esse tratamento são necessárias, pois não há relatos suficientes sobre os principais componentes das intervenções com FMT.[71]

A British Society of Gastroenterology/Healthcare Infection Society defende a orientação atual de usar FMT como opção de segunda linha. Especificamente, o FMT é recomendado em:[72]

- Pacientes com infecções recorrentes que tiveram pelo menos 2 recidivas
- Pacientes com infecções recorrentes que tiveram uma única recorrência e apresentam fatores de risco para novos episódios (por exemplo, infecção grave/complicada)
- Infecção refratária.

No entanto, as orientações acrescentam que o FMT só deve ser considerado em pacientes após a resolução do episódio inicial que tenha sido tratado com antibióticos adequados por, pelo menos, 10 dias, devendo-se considerar o tratamento com um esquema de vancomicina e/ou fidaxomicina prolongadas/pulsadas antes do FMT. Além disso, antes da oferta do FMT, deve-se oferecer aos pacientes com infecção grave ou complicada um medicamento que esteja associado à redução do risco de recorrência (por exemplo, fidaxomicina, bezlotoxumabe). Deve-se usar com cautela em pacientes imunossuprimidos. O FMT congelado é preferível ao FMT fresco, podendo-se repetir o tratamento em caso de insucesso do mesmo. Deve-se evitar em pacientes com alergia alimentar anafilática.

O bezlotoxumabe, um anticorpo monoclonal humano que se liga à toxina B do *C. difficile*, foi aprovado nos EUA e na Europa para redução da recorrência da infecção por *C. difficile* em adultos que estão recebendo tratamento antibacteriano para infecção por *C. difficile* e que apresentam um alto risco de recorrência. Contudo, seu papel na terapia não está claro no momento, com ele ainda sendo considerado um tratamento novo.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
episódio inicial: não grave		
	1a	vancomicina oral ou fidaxomicina ou metronidazol
	mais	interrupção do agente causador
	mais	cuidados de suporte
	mais	medidas de controle da infecção
episódio inicial: grave		
	1a	vancomicina oral ou fidaxomicina
	mais	interrupção do agente causador
	mais	cuidados de suporte
	mais	medidas de controle da infecção
episódio inicial: fulminante		
	1a	vancomicina associada a metronidazol, ou tigeciclina, ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)
	mais	interrupção do agente causador
	mais	cuidados de suporte
	mais	medidas de controle da infecção
	adjunto	cirurgia

Em curso (resumo)		
primeira recorrência		
1a	ciclo repetido de antibioticoterapia	
recorrência subsequente		
1a	ciclo repetido de antibioticoterapia	
2a	Transplante de microbiota fecal (FMT)	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

episódio inicial: não grave

1a **vancomicina oral ou fidaxomicina ou metronidazol**

Opções primárias

» **vancomicina**: 125 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10 dias
Pode ser necessário que uma formulação oral seja especialmente composta em alguns países.

OU

» **fidaxomicina**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

Opções secundárias

» **metronidazol**: 500 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias

» Dados clínicos de suporte: leucocitose com contagem leucocitária de $\leq 15,000$ células/mL e creatinina sérica < 0.13 mmol/L (< 1.5 mg/dL).

» A antibioticoterapia deverá ser iniciada de forma empírica se houver probabilidade de um atraso substancial (> 48 horas) na confirmação laboratorial. No caso dos outros pacientes, a antibioticoterapia pode ser iniciada após o diagnóstico de modo a limitar o uso excessivo de antibióticos.

» Vancomicina oral ou fidaxomicina são recomendadas como agentes de primeira linha para um episódio inicial de infecção por *Clostridium difficile* não grave. Agora o metronidazol só é recomendado em situações nas quais o acesso a agentes de primeira linha é limitado.^[2] Contudo, as diretrizes internacionais ainda podem recomendar metronidazol como agente de primeira linha.

» Uma metanálise descobriu que a evidência de mais alta qualidade indica que a fidaxomicina é significativamente melhor do que a vancomicina na obtenção de cura sintomática sustentada em adultos com infecções recorrentes não múltiplas. É, portanto, considerada uma opção

Agudo

- de tratamento melhor do que a vancomicina em todos os pacientes, exceto aqueles com infecções graves. As taxas de cura com metronidazol foram significativamente menores em comparação com vancomicina e fidaxomicina.[49]
- mais interrupção do agente causador**
- Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Na primeira sugestão de diagnóstico, o(s) antibiótico(s) deve(m) ser descontinuado(s) o mais rápido possível.[2]
 - » Se os antibióticos não puderem ser suspensos, um agente com menor probabilidade de causar infecção por C difficile deverá substituí-los. Especificamente, devem ser evitadas a ampicilina, cefalosporina, clindamicina, carbapenema e fluoroquinolona.
- mais cuidados de suporte**
- Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Os pacientes devem ter seu status de fluido avaliado inicialmente, se eles estiverem hospitalizados. Quando houver necessidade, hidratação e reposição eletrolítica devem ser instituídas.
 - » Deve-se evitar o uso de agentes antimotilidade, incluindo opioides e loperamida, embora não haja evidências que deem suporte a essa recomendação.
- mais medidas de controle da infecção**
- Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Os pacientes devem ser isolados em um quarto privado com um banheiro exclusivo. A prioridade deve ser atender os pacientes com incontinência fecal. Deve-se adotar precauções de contato em relação aos pacientes com suspeita de infecção antes de os resultados de exame tornarem-se disponíveis. As precauções de contato devem ser continuadas por pelo menos 48 horas após a resolução da diarreia e até a alta hospitalar se as taxas de infecção por C difficile permanecerem altas.[2] [36]
 - » Profissionais de saúde devem usar aventais e luvas ao entrar em um quarto. A higiene das mãos deve ser realizada antes e depois do contato com o paciente e após a remoção das luvas. Deve-se usar água e sabão ou um produto à base de álcool. Os pacientes devem

Agudo

ser encorajados a lavar as mãos e a tomar banho para reduzir a carga de esporos na pele. Equipamentos descartáveis para o paciente são preferíveis (termômetros retais não são recomendados).[2]

» A Organização Mundial da Saúde fornece diretrizes sobre a técnica correta de lavar as mãos.[35] [WHO: [guidelines on hand hygiene](#)]

episódio inicial: grave

1a vancomicina oral ou fidaxomicina

Opções primárias

» **vancomicina**: 125 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10 dias
Pode ser necessário que uma formulação oral seja especialmente composta em alguns países.

OU

» **fidaxomicina**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

» Dados clínicos de suporte: leucocitose com contagem leucocitária de $\geq 15,000$ células/mL e creatinina sérica >0.13 mmol/L (>1.5 mg/dL).

» A antibioticoterapia deve ser iniciada de forma empírica se houver probabilidade de um atraso substancial (>48 horas) na confirmação laboratorial.

» Vancomicina oral ou fidaxomicina são recomendadas como agentes de primeira linha para um episódio inicial de infecção por C difficile grave.[2]

mais interrupção do agente causador

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Na primeira sugestão de diagnóstico, o(s) antibiótico(s) deve(m) ser descontinuado(s) o mais rápido possível.[2]

» Se os antibióticos não puderem ser suspensos, um agente com menor probabilidade de causar infecção por C difficile deverá substituí-los. Especificamente, devem ser evitadas a ampicilina, cefalosporina, clindamicina, carbapenema e fluoroquinolona.

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

- » Os pacientes devem ter seu status de fluido avaliado inicialmente, se eles estiverem hospitalizados. Quando houver necessidade, hidratação e reposição eletrolítica devem ser instituídas.
- » Deve-se evitar o uso de agentes antimotilidade, incluindo opioides e loperamida, embora não haja evidências que deem suporte a essa recomendação.

mais medidas de controle da infecção

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Os pacientes devem ser isolados em um quarto privado com um banheiro exclusivo. A prioridade deve ser atender os pacientes com incontinência fecal. Deve-se adotar precauções de contato em relação aos pacientes com suspeita de infecção antes de os resultados de exame tornarem-se disponíveis. As precauções de contato devem ser continuadas por pelo menos 48 horas após a resolução da diarreia e até a alta hospitalar se as taxas de infecção por C difficile permanecerem altas.[2] [36]

- » Profissionais de saúde devem usar aventais e luvas ao entrar em um quarto. A higiene das mãos deve ser realizada antes e depois do contato com o paciente e após a remoção das luvas. Deve-se usar água e sabão ou um produto à base de álcool. Os pacientes devem ser encorajados a lavar as mãos e a tomar banho para reduzir a carga de esporos na pele. Equipamentos descartáveis para o paciente são preferíveis (termômetros retais não são recomendados).[2]

- » A Organização Mundial da Saúde fornece diretrizes sobre a técnica correta de lavar as mãos.[35] [WHO: guidelines on hand hygiene]

episódio inicial: fulminante

1a vancomicina associada a metronidazol, ou tigeciclina, ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)

Opções primárias

- » **vancomicina**: 500 mg por via oral (ou por sonda nasogástrica) quatro vezes ao dia; ou 500 mg em 100 mL de solução salina por via retal (como um enema de retenção) a cada 6 horas
Pode ser necessário que uma formulação oral seja especialmente composta em alguns países.

Agudo

-e-

» metronidazol: 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas

Opções secundárias

» tigeciclina: 100 mg por via intravenosa inicialmente como uma dose de ataque, seguidos por 50 mg a cada 12 horas

OU

» imunoglobulina humana normal: 150-400 mg/kg por via intravenosa em dose única

» Dados clínicos de suporte: hipotensão, choque, íleo paralítico ou megacólon. Também conhecido como infecção grave e complicado.

» A antibioticoterapia deve ser iniciada de forma empírica se houver probabilidade de um atraso substancial (>48 horas) na confirmação laboratorial.

» A vancomicina oral (em uma dose maior que aquela para infecção não fulminante) é o tratamento de primeira linha recomendado. Se íleo paralítico estiver presente, a instalação retal da vancomicina pode ser considerada. O metronidazol intravenoso deve ser administrado com vancomicina oral ou retal, especialmente se houver íleo paralítico, pois isso pode comprometer a administração da vancomicina oral no cólon.[2]

» Em pacientes que não estão respondendo à terapia de primeira linha, tigeciclina ou IGIV foi usada; porém, nenhum ensaio controlado foi realizado.[2] A IGIV foi eficaz em um pequeno número de pacientes com doença fulminante, provavelmente por fornecer anticorpos neutralizantes contra as toxinas A e B.[15] [16] A IGIV pode ser considerada em doença fulminante em pacientes que apresentam alto risco de cirurgia; no entanto, não há dados ou diretrizes definitivos que deem suporte a essa recomendação.

mais

interrupção do agente causador

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Na primeira sugestão de diagnóstico, o(s) antibiótico(s) deve(m) ser descontinuado(s) o mais rápido possível.[2]

» Se os antibióticos não puderem ser suspensos, um agente com menor probabilidade

Agudo

- de causar infecção por C difficile deverá substituí-los. Especificamente, devem ser evitadas a ampicilina, cefalosporina, clindamicina, carbapenema e fluoroquinolona.
- mais cuidados de suporte**
- Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Os pacientes devem ter seu status de fluido avaliado inicialmente, se eles estiverem hospitalizados. Quando houver necessidade, hidratação e reposição eletrolítica devem ser instituídas.
 - » Deve-se evitar o uso de agentes antimotilidade, incluindo opioides e loperamida, embora não haja evidências que deem suporte a essa recomendação.
- mais medidas de controle da infecção**
- Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Os pacientes devem ser isolados em um quarto privado com um banheiro exclusivo. A prioridade deve ser atender os pacientes com incontinência fecal. Deve-se adotar precauções de contato em relação aos pacientes com suspeita de infecção antes de os resultados de exame tornarem-se disponíveis. As precauções de contato devem ser continuadas por pelo menos 48 horas após a resolução da diarreia e até a alta hospitalar se as taxas de infecção por C difficile permanecerem altas.[2] [36]
 - » Profissionais de saúde devem usar aventais e luvas ao entrar em um quarto. A higiene das mãos deve ser realizada antes e depois do contato com o paciente e após a remoção das luvas. Deve-se usar água e sabão ou um produto à base de álcool. Os pacientes devem ser encorajados a lavar as mãos e a tomar banho para reduzir a carga de esporos na pele. Equipamentos descartáveis para o paciente são preferíveis (termômetros retais não são recomendados).[2]
 - » A Organização Mundial da Saúde fornece diretrizes sobre a técnica correta de lavar as mãos.[35] [WHO: guidelines on hand hygiene]
- adjunto cirurgia**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para um bom desfecho, e a intervenção cirúrgica precoce deve ser

Agudo

considerada em pacientes que não respondem à terapia medicamentosa ou que apresentam aumento de contagem leucocitária ou nível de lactato.

» O procedimento cirúrgico de preferência é a colectomia subtotal com preservação do reto. A ileostomia em alça para derivação (com lavagem cólica seguida por jatos de vancomicina anterógrados) é uma abordagem alternativa.[2]

Em curso

primeira recorrência

1a ciclo repetido de antibioticoterapia

Opções primárias

» **vancomicina**: esquema padrão: 125 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10 dias; esquema em pulsos e reduzido gradualmente: 125 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10-14 dias, seguidos por 125 mg duas vezes ao dia por 7 dias, depois 125 mg uma vez ao dia por 7 dias, depois 125 mg a cada 2-3 dias por 2-8 semanas. Pode ser necessário que uma formulação oral seja especialmente composta em alguns países.

OU

» **fidaxomicina**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

» A opção de tratamento depende do tratamento usado no episódio inicial.[2]

» Se um ciclo de 10 dias com vancomicina oral foi usado no episódio inicial: um esquema prolongado de dose em pulsos e reduzido gradualmente com vancomicina oral ou um ciclo padrão de 10 dias com fidaxomicina.

» Se metronidazol foi usado no episódio inicial: um ciclo padrão de 10 dias com vancomicina oral é recomendado.

recorrência subsequente

1a ciclo repetido de antibioticoterapia

Opções primárias

» **vancomicina**: esquema em pulsos e reduzido gradualmente: 125 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10-14 dias,

Em curso

seguidos por 125 mg duas vezes ao dia por 7 dias, depois 125 mg uma vez ao dia por 7 dias, depois 125 mg a cada 2-3 dias por 2-8 semanas

Pode ser necessário que uma formulação oral seja especialmente composta em alguns países.

OU

» **vancomicina**: esquema padrão: 125 mg por via oral quatro vezes ao dia por 10 dias
Pode ser necessário que uma formulação oral seja especialmente composta em alguns países.

-e-

» **rifaximina**: 400 mg por via oral três vezes ao dia por 20 dias; iniciar após a conclusão do ciclo de 10 dias com vancomicina

OU

» **fidaxomicina**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias

» Recorrências subsequentes podem ser tratadas com os seguintes esquemas de antibióticos: um esquema prolongado de dose em pulsos e reduzido gradualmente com vancomicina oral; um ciclo padrão de 10 dias com vancomicina oral seguida por rifaximina por 20 dias; ou um ciclo padrão de 10 dias com fidaxomicina[2]

2a

Transplante de microbiota fecal (FMT)

» O FMT é uma opção em pacientes com pelo menos duas recorrências e quando a antibioticoterapia tiver falhado.[2] A British Society of Gastroenterology e a Healthcare Infection Society também recomendam o FMT como opção de segunda linha em pacientes com uma única recorrência e fatores de risco para novos episódios (por exemplo, infecção grave/complicada) e infecção refratária. Deve-se evitar em pacientes com alergia alimentar anafilática.[72]

» Envolve a implantação de fezes processadas coletadas de um doador saudável no trato intestinal de pacientes infectados para corrigir a disbiose intestinal.

» Um curto ciclo de indução de vancomicina oral pode ser usado para reduzir a carga do *C. difficile* em pacientes que não estejam

Em curso

recebendo antibioticoterapia antes do transplante de microbiota fecal (FMT) planejado.

» Ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram altas taxas de sucesso.[62] [63] [64] Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados constatou que houve evidências de qualidade moderada para indicar que o FMT é mais eficaz que a vancomicina ou o placebo.[65]

» O FMT congelado é tão eficaz quanto o FMT fresco para a resolução da diarreia,[63] [66] e a administração digestiva baixa pode ser mais eficaz que a administração digestiva alta.[67]

» Em geral, o FMT é bem tolerado, mas pode haver efeitos adversos como febre, desconforto abdominal, flatulência, náuseas/vômitos, diarreia/constipação e infecções.[68] As consequências em longo prazo são desconhecidas.

» Não há evidências suficientes para recomendar o FMT para doença grave,[69] e pode ser menos eficaz em eliminar a infecção por *C. difficile* em pacientes com doença inflamatória intestinal.[70]

Novidades

Bezlotoxumabe

Um anticorpo monoclonal humano que se liga à toxina B do *Clostridium difficile*. Foi aprovado nos EUA e na Europa para redução da recorrência da infecção por *C difficile* em adultos que estão recebendo tratamento antibacteriano para infecção por *C difficile* e que apresentam um alto risco de recorrência. Além de não ser indicado para o tratamento de infecção por *C difficile*, ele não é um medicamento antibacteriano. Em 2 ensaios clínicos de fase III, demonstrou-se que uma dose intravenosa de bezlotoxumabe (administrada em combinação com o tratamento com antibióticos padrão) para infecção primária ou recorrente por *C difficile* foi associada a uma taxa menor de 38% de recorrência da infecção em comparação ao tratamento com antibióticos administrados isoladamente. A cura sustentada (sem recorrência da infecção em 12 semanas) foi alcançada por 64% dos pacientes em comparação a 54% dos pacientes no grupo do placebo. Os efeitos adversos mais comuns foram náuseas e diarreia, e o medicamento apresentou um perfil de efeitos adversos semelhante ao placebo.[73] No momento, seu papel na terapia não está claro. As diretrizes de 2017 da Infectious Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology dos EUA não fornecem qualquer recomendação sobre o uso desse medicamento, mas vale observar que ele será abordado nas atualizações subsequentes das diretrizes.[2] O National Institute for Health and Care Excellence recomenda que os benefícios e os riscos da terapia com bezlotoxumabe sejam discutidos com o paciente, pois algumas pessoas podem preferir não receber infusão intravenosa, especialmente se não apresentarem os fatores de risco para recorrência (por exemplo, idade >65 anos, imunocomprometimento, história pregressa de infecção por *C difficile*, infecção atual grave).[74]

Cadazolide

Um novo antibiótico da classe das oxazolidinonas. Observou-se que ele inibe a síntese de proteínas no *C difficile*, o que leva à supressão da toxina e formação de esporos. Em estudos pré-clínicos, o cadazolide demonstrou atividade in vitro potente contra o *C difficile*. A absorção do cadazolide é insignificante, resultando em concentrações altas no lúmen intestinal e baixa exposição sistêmica.[75] Um ensaio clínico de fase II mostrou que o cadazolide foi bem tolerado e apresentou taxas maiores de resposta clínica sustentada em comparação à vancomicina.[51] Um ensaio clínico de fase III está em andamento.

Teicoplanina

Um antibiótico glicopeptídico semissintético. Uma revisão Cochrane revelou que a cura sintomática sustentada foi melhorada com teicoplanina em comparação a vancomicina;[50] porém, a qualidade das evidências para seu uso é baixa, e ela não está disponível nos EUA.

Ridinelazol

Um novo agente antibacteriano com espectro de atividade altamente direcionado e a capacidade de manter a microbiota intestinal normal. Foi submetido a testes de fase II e apresenta potencial no tratamento de infecção inicial por *C difficile*,[76] mas pesquisa adicional é necessária.

Surotomicina

Um lipopeptídeo cíclico bactericida seletivo, administrado por via oral e minimamente absorvido, que está sendo investigado para o tratamento de infecção por *C difficile*. A surotomicina e a vancomicina apresentaram taxas de cura clínica semelhantes, e as taxas de recorrência foram inferiores com a surotomicina em um ensaio clínico randomizado e controlado de fase II.[77]

Resinas

A colestiramina e o colestipol se ligam à toxina do *C difficile* e têm sido usados em doença recorrente, com ou sem vancomicina. Estes medicamentos também se ligam à vancomicina, e não foram bem estudados.[15] Descobriu-se que a monoterapia com esses agentes ligantes de toxina é inferior à terapia padrão com metronidazol e vancomicina.[78]

Vacinas

Vacinas contra o *C difficile* estão sendo desenvolvidas. A VLA84 mostrou-se segura e eficaz em um ensaio clínico de fase I.[79] Desde então, ela concluiu ensaios clínicos de fase II e está pronta para ensaios clínicos de fase III.

Recomendações

Monitoramento

Não é necessário acompanhamento específico. A repetição dos exames de fezes não é recomendada como rotina pois os pacientes são acompanhados quanto à melhora clínica. Os pacientes com recorrência de diarreia devem ser reexaminados.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico se houver recorrência dos sintomas. Com a diarreia em geral, os pacientes devem evitar alimentos gordurosos; na diarreia prolongada, consultar um nutricionista pode auxiliar a orientar os pacientes quanto à dieta.^[80]

[CDC: Clostridium difficile infection]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
íleo paralítico	curto prazo	baixa
<p>O paciente evolui para o agravamento de náuseas e vômitos.</p> <p>Radiografia abdominal apresenta pequena dilatação do intestino delgado.</p> <p>Indica-se inserção de sonda nasogástrica e terapia de suporte até que o íleo paralítico se resolva. É importante ficar atento quanto a perfuração, peritonite e megacólon tóxico.</p> <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p>		
perfuração e peritonite	curto prazo	baixa
<p>Os pacientes apresentam abdome agudo, dor, e dor à descompressão brusca. Apresentam também febre alta, hipotensão e taquicardia.</p> <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p> <p>Terapia de suporte; deve-se administrar metronidazol por via intravenosa e vancomicina retal ou nasogástrica.</p> <p>Laparotomia com colectomia pode ser necessária como emergência.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
megacólon tóxico	curto prazo	baixa
<p>Aumento de dor e distensão abdominais, hipotensão, taquicardia com dilatação cólica significativa.</p> <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p> <p>Os pacientes podem necessitar de terapia por via intravenosa, nasogástrica ou retal, seja com metronidazol ou vancomicina (ou ambos).</p> <p>Em casos graves, pode ser necessária colectomia.[15]</p>		

Prognóstico

A resposta esperada ao tratamento é a rápida cessação da febre e diarreia em 4 a 6 dias. A maioria dos pacientes responde ao tratamento inicial.

A nova cepa epidêmica (*Clostridium difficile* B1/NAP1) tem causado uma doença mais grave, que é mais refratária ao tratamento. Consequentemente, tem havido uma elevação da taxa de megacólon tóxico e um aumento dos óbitos relacionados ao *C. difficile*.

As taxas de recorrência variam dependendo da apresentação, função imune, gravidade da doença e tipo e duração do tratamento. Relatou-se que as taxas de recorrência variam de 5% a 50%, embora um estudo tenha mostrado pelo menos uma recorrência em 21% das infecções associadas aos serviços de saúde e 14% das infecções associadas à comunidade.[4] Um pequeno número de pacientes apresenta recidivas repetidas, precisando de vários ciclos de tratamento, tentativas de redução gradual ou dose pulsada de vancomicina.[15] O risco de desenvolver um primeiro episódio recorrente após um episódio inicial foi de 25% em um estudo, com um risco de 38% para um segundo episódio, 29% para um terceiro episódio e 27% para um quarto episódio. O risco de infecção grave diminuiu a cada recorrência subsequente.[10]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidance document on the prevention of Clostridium difficile infection in acute health care settings

Publicado por: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Última publicação em: 2018

América do Norte

Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America

Última publicação em: 2018

Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em: 2013

Diretrizes de tratamento

Europa

The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications

Publicado por: British Society of Gastroenterology; Healthcare Infection Society

Última publicação em: 2018

Infection prevention and control

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2014

Faecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2014

Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection

Publicado por: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Última publicação em: 2014

Europa

Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2013

América do Norte

Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America

Última publicação em:
2018

Guideline for the management of Clostridium difficile infection in children and adolescents with cancer and pediatric hematopoietic stem-cell transplantation recipient

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2018

Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2013

Recursos online

1. [WHO: guidelines on hand hygiene](#) (*external link*)
2. [CDC: Clostridium difficile infection](#) (*external link*)

Artigos principais

- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, 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). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, et al. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018 Jul 16. pii: S1473-3099(18)30285-8. [Resumo](#)
- Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(3):CD004610. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. Gut. 2018 Aug 28. pii: gutjnl-2018-316818. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe. 2016 Aug;40:95-9. [Resumo](#)
2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, 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). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004 Jul 6;171(1):51-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med. 2015 Feb 26;372(9):825-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Abrahamian FM, Talan DA, Krishnadasan A, et al; EMERGENCY ID NET Study Group. *Clostridium difficile* infection among US emergency department patients with diarrhea and no vomiting. Ann Emerg Med. 2017 Jul;70(1):19-27;e4. [Resumo](#)
6. Bartlett JG, Perl TM. The new *Clostridium difficile* - what does it mean? N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2503-5. [Resumo](#)
7. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2442-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2433-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med*. 2006 Nov 21;145(10):758-64. [Resumo](#)
10. Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J, et al. Clinical and healthcare burden of multiple recurrences of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(5):574-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, et al. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2017 Aug 1;167(3):152-8. [Resumo](#)
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. 2011-2012. July 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. Public Health England. *Clostridium difficile* infection: monthly data by NHS acute trust. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. Borren NZ, Ghadermarzi S, Hutfless S, et al. The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia: a systematic review and meta-analysis of incidence and impact. *PLoS One*. 2017 May 2;12(5):e0176797. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Med Lett Drugs Ther*. 2011 Feb 21;53(1358):14-5. [Resumo](#)
16. Schroeder MS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Fam Physician*. 2005 Mar 1;71(5):921-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Dingle KE, Didelot X, Quan TP, et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Apr;17(4):411-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, 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. *Lancet Infect Dis*. 2017 Sep;17(9):990-1001. [Resumo](#)
19. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, et al. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. 2018 Jun 27;361:k2400. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Blixt T, Gradel KO, Homann C, et al. Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: a cohort study of 4508 patients. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1031-41;e2. [Resumo](#)
21. Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2003 Jul;54(3):243-5. [Resumo](#)

22. US Food and Drug Administration. Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). August 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
23. Arriola V, Tischendorf J, Musuuza J, et al. Assessing the risk of hospital-acquired clostridium difficile infection with proton pump inhibitor use: a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 Dec;37(12):1408-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol. 2008 Jun;103(6):1443-50. [Resumo](#)
25. Razik R, Rumman A, Bahreini Z, et al. Recurrence of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM study. Am J Gastroenterol. 2016 Aug;111(8):1141-6. [Resumo](#)
26. Donnelly JP, Wang HE, Locke JE, et al. Hospital-onset Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2015 Nov;15(11):2970-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, et al. Prevalence of Clostridium difficile infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. PLoS One. 2015 Apr 17;10(4):e0124483. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Mylonakis E. Clostridium difficile infection in the hematopoietic unit: a meta-analysis of published studies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Oct;20(10):1650-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. The risks of incident and recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea in chronic kidney disease and end-stage kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2015 Oct;60(10):2913-22. [Resumo](#)
30. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, et al; Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. Clin Infect Dis. 2005 Dec 1;41(11):1621-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. Clin Infect Dis. 1993 Jul;17(1):109-13. [Resumo](#)
32. Southern WN, Rahmani R, Aroniadis O, et al. Postoperative Clostridium difficile-associated diarrhea. Surgery. 2010 Jul;148(1):24-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(12):CD006095. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents Clostridium difficile infection: a systematic review with meta-regression analysis. Gastroenterology. 2017 Jun;152(8):1889-900;e9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

35. Deschênes P, Chano F, Dionne LL, et al. Efficacy of the World Health Organization-recommended handwashing technique and a modified washing technique to remove *Clostridium difficile* from hands. *Am J Infect Control*. 2017 Aug 1;45(8):844-8. [Resumo](#)
36. Banach DB, Bearman G, Barnden M, et al. Duration of contact precautions for acute-care settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Feb;39(2):127-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Rutala WA, Weber DJ. Sterilization, high-level disinfection, and environmental cleaning. *Infect Dis Clin North Am*. 2011 Mar;25(1):45-76. [Resumo](#)
38. National Institute for Health and Care Excellence. Infection prevention and control. April 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
39. Macleod-Glover N, Sadowski C. Efficacy of cleaning products for *C. difficile*: environmental strategies to reduce the spread of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in geriatric rehabilitation. *Can Fam Physician*. 2010 May;56(5):417-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, et al. Daily disinfection of high-touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Oct;33(10):1039-42. [Resumo](#)
41. Louh IK, Greendyke WG, Hermann EA, et al. *Clostridium difficile* infection in acute care hospitals: systematic review and best practices for prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 Apr;38(4):476-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Barbut F, Menuet D, Verachten M, et al. Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Jun;30(6):507-14. [Resumo](#)
43. Nerandzic MM, Cadnum JL, Pultz MJ, et al. Evaluation of an automated ultraviolet radiation device for decontamination of *Clostridium difficile* and other healthcare-associated pathogens in hospital rooms. *BMC Infect Dis*. 2010 Jul 8;10:197. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Ray AJ, Deshpande A, Fertelli D, et al. A multicenter randomized trial to determine the effect of an environmental disinfection intervention on the incidence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 Jul;38(7):777-83. [Resumo](#)
45. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Mar 2 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Deshpande A, Pasupuleti V, Pant C, et al. Potential value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* stool toxin using enzyme immunoassay? *Curr Med Res Opin*. 2010 Nov;26(11):2635-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20(suppl 2):1-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)

48. Public Health England. Clostridium difficile infection: guidance on management and treatment. June 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
49. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, et al. Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018 Jul 16. pii: S1473-3099(18)30285-8. [Resumo](#)
50. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(3):CD004610. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011 Feb 3;364(5):422-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012 Apr;12(4):281-9. [Resumo](#)
53. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med. 2011 Dec 20;155(12):839-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55(suppl 2):S93-103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Lancaster JW, Matthews SJ. Fidaxomicin: the newest addition to the armamentarium against Clostridium difficile infections. Clin Ther. 2012 Jan;34(1):1-13. [Resumo](#)
56. Whitman CB, Czonowski QA. Fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile infections. Ann Pharmacother. 2012 Feb;46(2):219-28. [Resumo](#)
57. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55(suppl 2):S154-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Goldstein EJ, Citron DM, Sears P, et al. Comparative susceptibilities to fidaxomicin (OPT-80) of isolates collected at baseline, recurrence, and failure from patients in two phase III trials of fidaxomicin against Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov;55(11):5194-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Feb;15(2):166-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al. Clinical review of the management of fulminant Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol. 2008 Dec;103(12):3195-203;quiz 3204. [Resumo](#)

61. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2017 Apr 1;177(4):546-53. [Resumo](#)
62. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013 Jan 31;368(5):407-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 Jan 12;315(2):142-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, et al. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: an open-label, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 1;64(3):265-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Moayyedi P, Yuan Y, Baharath H, et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust.* 2017 Aug 21;207(4):166-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017 Aug;88(4):322-9. [Resumo](#)
67. Furuya-Kanamori L, Doi SA, Paterson DL, et al. Upper versus lower gastrointestinal delivery for transplantation of fecal microbiota in recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a collaborative analysis of individual patient data from 14 studies. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Feb;51(2):145-50. [Resumo](#)
68. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS One.* 2016 Aug 16;11(8):e0161174. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Chapman BC, Moore HB, Overbey DM, et al. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Oct;81(4):756-64. [Resumo](#)
70. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct;14(10):1433-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Bafeta A, Yavchitz A, Riveros C, et al. Methods and reporting studies assessing fecal microbiota transplantation: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017 Jul 4;167(1):34-9. [Resumo](#)
72. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut.* 2018 Aug 28. pii: gutjnl-2018-316818. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2017 Jan 26;376(4):305-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)

74. National Institute for Health and Care Excellence. Preventing recurrence of *Clostridium difficile* infection: bezlotoxumab. June 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
75. Locher HH, Seiler P, Chen X, et al. In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):892-900. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Vickers RJ, Tillotson GS, Nathan R, et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jul;17(7):735-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Lee CH, Patino H, Stevens C, et al. Surotomycin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: phase 2, randomized, controlled, double-blind, non-inferiority, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2964-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. McCoy RM, Klick A, Hill S, et al. Luminal toxin-binding agents for *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*. 2016 Aug;29(4):361-7. [Resumo](#)
79. Bézay N, Ayad A, Dubischar K, et al. Safety, immunogenicity and dose response of VLA84, a new vaccine candidate against *Clostridium difficile*, in healthy volunteers. *Vaccine*. 2016 May 17;34(23):2585-92. [Resumo](#)
80. Almroth S, Mohale M, Latham MC. Grandma ahead of her time: traditional ways of diarrhoea management in Lesotho. *J Diarrhoeal Dis Res*. 1997 Sep;15(3):167-72. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: tomografia computadorizada (TC) do abdome mostrando espessamento macroscópico da parede do intestino grosso e obliteração do lúmen

Yates B, Murphy CM, et al. Pseudomembranous colitis in four patients with cystic fibrosis following lung transplantation. BMJ Case reports. 2009; doi: 10.1136/bcr.11.2008.1218



Figura 2: Tomografia computadorizada (TC) do abdome mostrando espessamento difuso do intestino sugestivo de colite

Do acervo de Dr Ali Hassoun

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Ali Hassoun, MD, FACP, FIDSA, AAHIVS

Clinical Associate Professor of Medicine

Alabama Infectious Diseases Center, Huntsville, AL

DIVULGAÇÕES: AH declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Julius Atashili, MD, MPH

Department of Epidemiology

Division of General Medicine and Epidemiology, UNC at Chapel Hill, Chapel Hill, NC

DIVULGAÇÕES: JA declares that he has no competing interests.

Satish Keshav, MBBCh, DPhil, FRCP

Consultant Gastroenterologist

Department of Gastroenterology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: SK declares that he has no competing interests.

Ian Beales, MD, FRCP

Clinical Reader and Consultant Gastroenterologist

Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK

DIVULGAÇÕES: IB declares that he has no competing interests.