

PROCOLO PARA MANEJO DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO
Clostridioides difficile

São Paulo

2023

ORIENTAÇÕES PARA MANEJO DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO *Clostridioides difficile*

1. Finalidade

Orientar o manejo de pacientes com suspeita de infecção por *Clostridioides difficile* na instituição.

2. Objetivo

Revisão sucinta sobre importância, fatores de risco, quadro clínico, fatores prognósticos, métodos diagnósticos, opções terapêuticas, medidas de prevenção e controle hospitalar embasados na literatura.

3. Abrangência

Todas as unidades de internação, Terapia Intensiva, Pronto Socorro, Ambulatório, Hospital Dia e locais que realizam procedimentos de coleta, cirurgias e exames como endoscopia.

4. Importância do assunto

A infecção por *Clostridioides difficile* (CDI) é uma das infecções hospitalares mais comuns (nosocomiais) e é uma causa cada vez mais frequente de morbidade e mortalidade entre pacientes idosos hospitalizados. CDI também é cada vez mais diagnosticado em pacientes mais jovens e na comunidade. *C. difficile* coloniza o trato intestinal humano após a flora intestinal normal ter sido interrompida (frequentemente em associação com terapia antibiótica) e é o organismo causador da colite associada a antibióticos, incluindo colite pseudomembranosa.

Clostridioides difficile é um bacilo Gram positivo anaeróbio, formador de esporos, produtor de toxinas, de transmissão inter-humana por via oral-fecal. Nos EUA, é o principal agente de infecções nosocomiais na atualidade, suplantando o *Staphylococcus aureus*. Em um estudo epidemiológico americano em 2011, foram identificados 453.000 casos de infecção pelo *C. difficile*, com 29.000 mortes associadas, sendo que aproximadamente 25% dessas infecções foram adquiridas na comunidade. Infecções hospitalares pelo *C. difficile* mais que quadruplicam os custos de hospitalizações, aumentando os gastos anuais em aproximadamente 1,5 bilhões nos Estados Unidos.

A incidência da infecção pelo *C. difficile* continua aumentando, chegando a 15 casos para cada 1.000 altas hospitalares e aproximadamente 20 casos para cada 100.000 pessoas/ano na comunidade.

No Brasil, os dados sobre a incidência da CDI são escassos e geralmente subnotificados, uma vez que poucos hospitais brasileiros possuem métodos apropriados para o diagnóstico. O teste mais utilizado é a detecção de toxina A e B nas fezes, com baixa sensibilidade. Em um estudo que incluiu pacientes adultos (>18 anos) hospitalizados com diarreia e suspeita de CDI em 5 hospitais terciários localizados em 3 capitais de diferentes regiões do país (Fortaleza, São Paulo e Curitiba), entre abril de 2018 a julho de 2019, foi encontrada uma incidência de 15% dos pacientes internados e com gastroenterites .(10)

A CDI tem grande impacto na morbidade e na perda de *status* funcional dos pacientes. As consequências dos casos recorrentes são readmissões hospitalares, necessidade de cuidados em instituições de longa permanência e números crescentes de colectomias. Concomitante ao aumento na morbidade relacionada à CDI houve aumento na mortalidade, que permaneceu elevada em locais endêmicos para a doença. Para a população maior de 65 anos de idade, nos EUA, a CDI é a 17ª causa de óbito.

5. Fisiopatogenia

A patogênese da CDI é um processo multifatorial que envolve a correlação entre os fatores de virulência da bactéria, a microbiota intestinal e resposta imune do hospedeiro. A microbiota intestinal humana possui papel central na homeostase intestinal por meio de vários mecanismos, que incluem a degradação de substâncias estranhas, síntese de vitaminas e outros metabólitos benéficos, regulação do sistema imune, e resistência contra a colonização de patógenos invasores.

O uso de antibióticos tem efeitos graves e, algumas vezes, duradouros, e levam à redução da barreira contra a colonização pelo *C. difficile*. Microbiomas intestinais de pacientes com doença recorrente são caracterizados por uma redução importante da diversidade microbiana. Idade avançada, quimioterapia antineoplásica e doença de base grave também contribuem para a suscetibilidade à doença.

O *C. difficile* coloniza o intestino grosso e produz duas exotoxinas (TcdA e TcdB) que causam colite em pessoas suscetíveis. A infecção é transmitida por esporos que são metabolicamente dormentes e resistentes ao calor, ao meio ácido, a resposta imune, aos antibióticos e aos desinfetantes, sendo responsáveis também pela persistência da infecção (recorrência). São encontrados em grande quantidade nas instalações hospitalares e, em menor quantidade, no ambiente e nos alimentos, permitindo a transmissão tanto nosocomial quanto comunitária. Nem todos os pacientes colonizados desenvolvem sintomas de colite.

A maioria das crianças é colonizada pelo *C. difficile*, mas são assintomáticas, possivelmente pela falta de receptores ligantes de toxina no intestino infantil, como demonstrado em modelos animais e sugerido pelo desenvolvimento comum de anticorpos contra as toxinas do *C. difficile* em crianças sem infecção clínica.

6. Fatores de risco

O principal fator de risco para infecção pelo *C. difficile* continua sendo o uso de antibióticos. Ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina, e fluorquinolonas são os antibióticos mais frequentemente associados com a doença, mas praticamente todos os antibióticos apresentam algum risco para infecção. Paradoxalmente, muitos antibióticos predisponentes apresentam alguma atividade *in vitro* contra o *C. difficile*.

Em hospitais e clínicas de longa permanência, a contaminação ambiental e o uso frequente de antibióticos aumentam o risco de infecção. Esse risco, inclusive para quadros graves, aumenta progressivamente com a idade, de forma que, em surtos, o mesmo é 10 vezes maior em pessoas acima de 65 anos.

A maioria das infecções é adquirida no ambiente hospitalar, mas a aquisição na comunidade vem aumentando drasticamente na última década e pode contabilizar até um terço dos novos casos. Em 2014, foi relatado o primeiro caso de CDI adquirido na comunidade na América Latina, em paciente vivendo com HIV, portador de neoplasia de reto, sem hospitalização recente ou uso prévio de antimicrobianos(11).

A CDI adquirida na comunidade é definida pelo início da doença em uma pessoa que não esteve internada por pelo menos 24 horas nas últimas 12 semanas antes da infecção. Essa definição não exclui aquisições hospitalares. Infecções comunitárias

acometem pacientes mais jovens e mais frequentemente sem uma exposição clara a antibióticos ou outros fatores de risco, quando comparadas a infecções hospitalares. Além disso, a mortalidade é menor, porque os acometidos são mais jovens e com menos comorbidades. Entretanto, até 40% dos pacientes precisarão ser hospitalizados pela gravidade do quadro e a taxa de recorrência é similar entre os tipos de aquisição.

A CDI é associada a doença grave, com mortalidade de 5% relacionada a infecção e mortalidade global de 15 – 20%. Infecção grave é definida por uma contagem de leucócitos maior que 15.000 por milímetro cúbico, hipoalbuminemia (< 2,5 g/dL) e insuficiência renal aguda. Infecção grave é preditora de colectomia de urgência e morte.

Fatores de risco para CDI são semelhantes e incluem idade avançada, quadro inicial grave, e uso corrente de antibiótico não direcionado ao *C. difficile*. Após recuperação, alguns pacientes retêm um microbioma suscetível e podem sofrer de doença recorrente, seja por recrudescência da infecção original, seja por reinfecção por nova cepa. O risco de recorrência é de 10 a 30% após um episódio inicial, elevando-se para 40% após uma primeira recidiva e chega a 50% no caso de uma segunda recorrência.

7. Quadro clínico

Os sintomas da infecção incluem diarreia leve à grave, fezes com sangue, febre e dor abdominal em paciente com os fatores de risco descritos acima.

A definição de Infecção grave associada ao *C. difficile* é um quadro associado à colite grave ou complicações da infecção como febre, tremores, instabilidade hemodinâmica, insuficiência ventilatória com necessidade de ventilação mecânica, sinais e sintomas de peritonite ou de íleo paralítico, distensão do cólon transversal maior que 6 cm, ascite não explicada por outras causas, lactato acima do valor de referência determinado, admissão em UTI ou necessidade de colectomia.

A presença de um ou mais marcadores de mau prognóstico também define a infecção como grave ou fulminante: leucocitose maior que 15.000 ou desvio a esquerda com mais de 20% de bastões, albumina menor que 3,0 g/dL, aumento da creatinina cerca de 1,5 vezes a creatinina basal, idade maior que 60 anos, infecção que acontece em menos de oito semanas de um episódio anterior após resposta completa ao tratamento e Escore de Zar ≥ 2 .

Os fatores do escore Zar podem definir a doença como leve ou fulminante:

Fatores do escore Zar	Pontos
Idade > 60 anos	1
Temperatura corporal > 38,3°C	1
Albumina sérica < 2,5g/dl	1
Leucócitos > 15.000	1
Evidencia endoscópica de colite pseudomembranosa	2
Tratamento em terapia intensiva	2

(Escore \geq 2: Doença grave)

8. Diagnóstico

Os testes diagnósticos de CDI devem ser solicitados quando houver diarreia em mais de três episódios por dia, sem uso de laxativos por pelo menos 48h ou quando houver alta suspeita da doença, como no caso de megacólon ou íleo severo (vide fluxograma diagnóstico).

Os testes diagnósticos são:

- **Cultura para cepa toxigênica (TC):** Detecta a presença de uma cepa de *C. difficile* toxigênica. É considerado o método padrão-ouro e utilizado para avaliar novos métodos moleculares. Porém o tempo de resposta deste método é muito longo para diagnóstico de rotina (2 a 5 dias).
- **Ensaio de citotoxicidade (CTA):** Realizado nas fezes, é o método de referência para a detecção de toxinas livres (principalmente toxina B). Este método consiste em inocular um filtrado de fezes em uma cultura de células e observar um efeito citopático específico (CPE) (arredondamento celular) após 1 ou 2 dias de incubação a 36+1°C, seguido de avaliação da especificidade do CPE por neutralização com anticorpos. O ensaio possui boas sensibilidade e especificidade, mas atualmente é usado por um número muito limitado de laboratórios devido à falta de padronização (tipo de células utilizadas, diluição de amostras de fezes, período de incubação).
- **Testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT):** realizados por método de PCR em tempo real, estão disponíveis em diferentes plataformas, dependendo do volume de exames. De fato, esses métodos não detectam toxinas livres nas fezes, mas

apenas os genes que codificam as toxinas. O alvo da maioria dos NAATs é o gene responsável pela codificação da toxina B (gene *tcdB*). Os NAATs são muito sensíveis (sensibilidade média de 96% - IC 95% = 0,93-0,98), comparáveis à cultura, e têm um VPN elevado. A limitação seria um diagnóstico aumentado de CDI devido a portadores assintomáticos da cepa toxigênica ou pedido inadequado de teste (por exemplo, paciente sem diarreia). Além destes, a variação genética em genes *tcdB* ou *tcdA* que poderia levar a falsos resultados negativos. As diretrizes de sociedades científicas internacionais não recomendam o uso de NAAT como teste autônomo para diagnóstico de CDI, mas sim como teste de triagem, devido ao seu alto valor preditivo negativo, e associado a um teste de toxina mais específico.

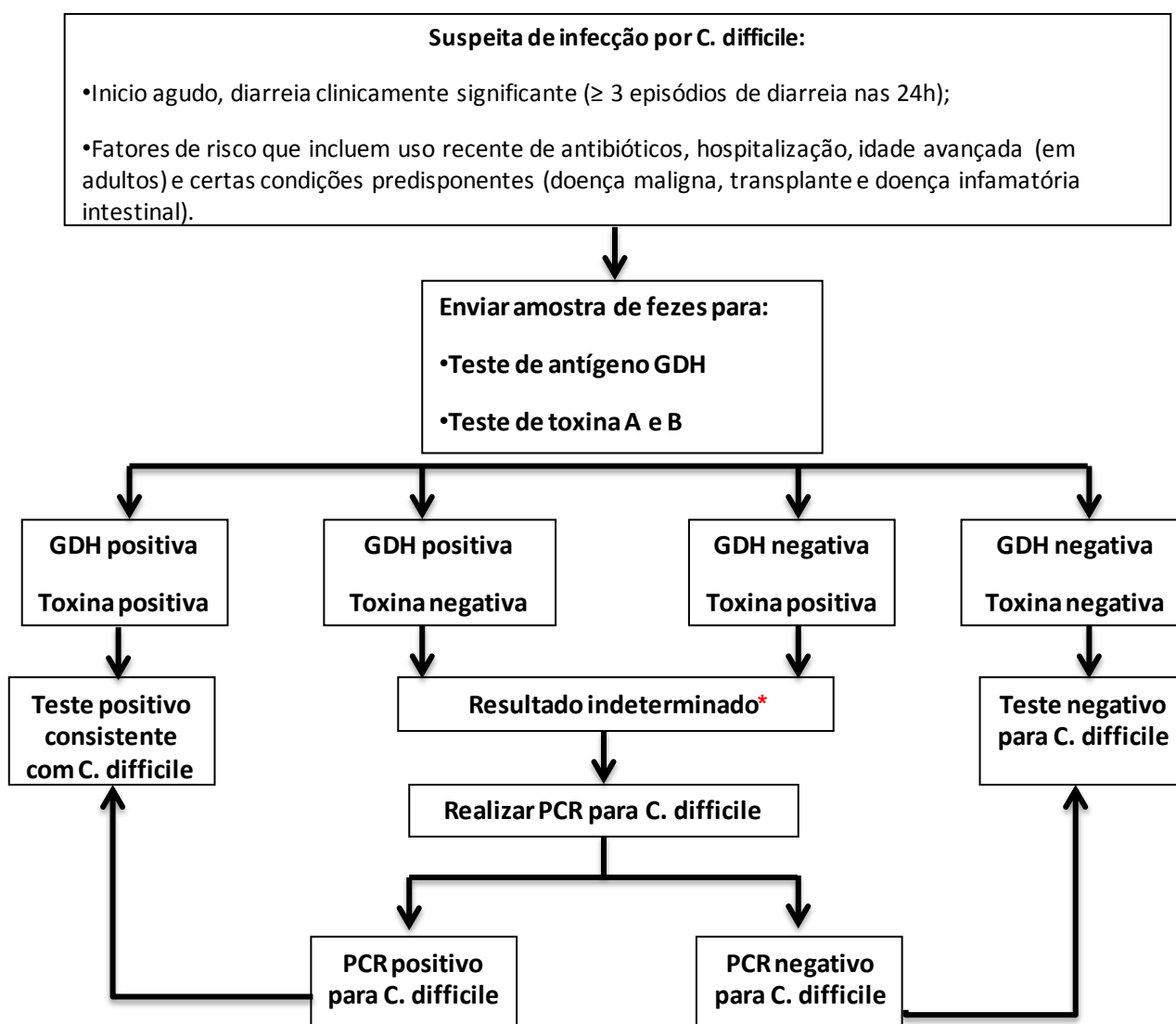
- **EIA ou ensaio de imunocromatografia para a glutamato desidrogenase (GDH):** A GDH é uma enzima altamente conservada e detectada em todas as cepas de *C. difficile*, portanto marca a presença do antígeno associado à parede micro-organismo, mas não indica se a cepa é toxigênica. O ensaio possui elevado valor preditivo negativo (80% a 100%) e um teste negativo geralmente descarta a infecção. O teste positivo deve ser confirmado com a pesquisa de toxinas.
- **Enzimaimunoensaio, EIA ou imunocromatografia para detecção de toxinas A e B livres nas fezes:** As toxinas A e B são os mais importantes determinantes de virulência da doença. Essas toxinas são responsáveis por sintomas de infecção e estão presentes nas fezes de pacientes infectados com diarreia. Muitos EIA e testes comerciais em membrana, estão disponíveis e fornecem resultados rápidos. Embora inicialmente considerado como tendo uma sensibilidade de 98%, estudos posteriores mostraram uma sensibilidade mais baixa, entre 45% (toxina A) e 60% (toxina B), mas um valor preditivo positivo entre 90% (toxina A) e 100% (toxina B). Atualmente, o consenso geral é que a pesquisa isolada de toxinas não deve ser utilizada como um teste de triagem.

O valor preditivo negativo do PCR e do ELISA é maior que 95% em média, e resultados negativos devem levar à investigação de diagnósticos diferenciais.

Não são recomendadas pesquisas em fezes de pacientes sem diarreia ou para controle pós-tratamento; muitos pacientes tratados efetivamente vão continuar com testes

positivos por semanas ou meses após a resolução dos sintomas, sem necessidade de retratamento. Ademais, apenas o crescimento do *C. difficile* em coprocultura, sem detecção da produção de toxinas correspondentes, pode corresponder apenas a colonização e não infecção.

Fluxograma diagnóstico



* Naqueles casos em que o paciente apresenta quadro clínico/epidemiológico compatíveis, considerar o tratamento, mesmo com resultados indeterminados.

9. Tratamento

O tratamento a ser instituído de acordo com a forma clínica da CDI, diferindo para formas não graves, graves e recorrentes:

Doença não grave

Seleção do regime: Para pacientes com um episódio inicial de CDI não grave, os regimes de tratamento apropriados incluem metronidazol, vancomicina oral e fidaxomicina.

O **metronidazol** é o medicamento mais antigo utilizado para o tratamento de CDI, mas de acordo com as últimas diretrizes americanas e européias, esta medicação deve ser considerada apenas quando as terapias de primeira linha (fidaxomicina e vancomicina por via oral) não estiverem disponíveis. Esta recomendação foi baseada em estudos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, controlados que demonstraram que a vancomicina foi superior ao metronidazol para o tratamento de CDI, independentemente da gravidade do paciente. Além disso, o metronidazol deve ser evitado em pacientes frágeis, com idade >65 anos ou que desenvolvem CDI em associação com doença inflamatória intestinal.

Por outro lado, estas diretrizes são baseadas em estudos que contam com pequena participação de centros brasileiros, onde a fidaxomicina e a formulação oral de vancomicina não estão disponíveis ou o acesso a estas drogas é limitado, devido aos custos elevados da fidaxomicina e da manipulação da formulação oral de vancomicina. Um estudo avaliou 53 pacientes hospitalizados com CDI de 5 hospitais terciários brasileiros. Dentre os 36 pacientes com doença leve a moderada, 78% utilizaram metronidazol oral, com taxa de sucesso de 79%. Nesta população, foi possível identificar e realizar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de 35 cepas de *C. difficile*, todas eram sensíveis ao metronidazol e à vancomicina. (10)

Tendo em vista o acesso restrito às terapias de primeira linha para o tratamento de CDI em nosso serviço e os resultados deste estudo brasileiro, o uso de metronidazol deve ser considerado como terapia inicial nos pacientes com doença leve a moderada, que não possuem fatores de risco de recorrência (vide **Quadro 1**). A dose recomendada é de 500 mg por via oral, três vezes ao dia.

Quadro 1: Fatores de risco de recorrência de infecção por *C. difficile*.

- Idade >65 anos;
- Imunossupressão;
- *C. difficile* relacionada à assistência à saúde;
- Infecção por cepa de alta virulência (ribotipo 027/078/244);
- Infecção prévia por *C. difficile*;
- Internação nos últimos 3 meses;
- Uso concomitante de antibióticos;
- Uso de inibidores de bomba de prótons durante ou após o diagnóstico de CDI.

Nos pacientes com CDI leve a moderada, que apresentaram falha terapêutica com metronidazol por via oral, ou que apresentam risco de recorrência de CDI, a droga de escolha é a **vancomicina**, na dose de 125 mg por via oral, quatro vezes ao dia. A vancomicina intravenosa não é eficaz para o tratamento de CDI, uma vez que a droga não é excretada de forma apreciável no cólon durante a administração sistêmica de curto prazo.

A **fidaxomicina** é um novo antibiótico, macrocíclico, que inibe a síntese de RNA por inibição da RNA polimerase. Apresenta espectro de ação menor, com efeito protetor para a microbiota intestinal quando comparada a vancomicina; atinge altas concentrações nas fezes e apresenta efeito pós-antibiótico maior que a vancomicina e o metronidazol.

Ainda não disponível no Brasil, tem sido preferida em relação à vancomicina, dado um pequeno benefício em relação às taxas de recorrência, de acordo com as diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) e da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) de 2021. Pacientes com maior risco de recorrência podem ter maior probabilidade de se beneficiar da fidaxomicina; no entanto, esses subgrupos não foram estudados prospectivamente em ensaios randomizados.

Para pacientes em situações não epidêmicas, pode-se optar por retirar o uso de antibióticos sistêmicos de amplo espectro, não iniciar terapia com antimicrobiano para o *C. difficile* e observar melhora clínica em até 48 horas.

Duração do tratamento: A duração da antibioticoterapia inicial para tratamento de CDI não grave é de 10 dias. Pacientes com CDI no contexto de outra infecção subjacente que

requer duração prolongada de antibioticoterapia têm risco aumentado de CDI recorrente. Nesses casos, normalmente continuamos o tratamento com CDI durante todo o curso do antibiótico, além de um curso adicional de uma semana após sua conclusão .

Acompanhamento: Em pacientes que estão se recuperando ou cujos sintomas foram resolvidos, os exames de fezes repetidos não são garantidos durante ou após o tratamento, pois até 50% dos pacientes têm exames de fezes positivos por até seis semanas após a conclusão da terapia.

Doença grave

Indica-se o uso de vancomicina 125 mg, por via oral, quatro vezes ao dia por 10 dias. Pode-se considerar o uso de dose mais alta de vancomicina 500 mg 4 vezes ao dia por 10 dias no caso de infecção muito grave. O uso de metronidazol é inferior nessa situação.

Estudos em pacientes com doença grave são mais limitados do que em pacientes com doença leve a moderada, mas apoiam o uso de fidaxomicina ou vancomicina sobre metronidazol para CDI grave. O metronidazol isoladamente não é recomendado para CDI grave.

Os resultados do tratamento alcançados com a dosagem padrão de vancomicina (125 mg quatro vezes ao dia) são provavelmente equivalentes aos alcançados com doses mais altas (500 mg quatro vezes ao dia). O uso de doses mais altas não é recomendado pelas diretrizes europeias.

Transplante de microbioma fecal (TMF): tem sido utilizado em pacientes com colite grave e fulminante como alternativa à colectomia e tem sido associado à redução da mortalidade em estudos retrospectivos e observacionais; no entanto, estudos prospectivos randomizados comparando TMF com colectomia são necessários para determinar se existe um papel para o uso rotineiro de TMF no tratamento de CDI grave e fulminante.

Tratamento cirúrgico: Nos casos de colite muito grave, considerar o tratamento cirúrgico como opção especialmente se lactato arterial estiver elevado e é caso haja perfuração

colônica, abdome agudo, megacólón tóxico, inflamação sistêmica importante com deteriorização clínica não responsiva aos antibióticos.

Alguns sinais e sintomas clínicos podem sugerir pior prognóstico e indicar que deve ser solicitada uma avaliação cirúrgica precoce: hipotensão, febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, íleo ou distensão abdominal significativa, peritonite ou sensibilidade abdominal significativa, estado mental alterado, contagem de glóbulos brancos ≥ 20.000 células/mL, níveis de lactato sérico $> 2,2$ mmol/L, admissão na unidade de terapia intensiva, fim da falência de órgãos (por exemplo, necessitando de ventilação mecânica, insuficiência renal), falha em melhorar após três a cinco dias de terapia médica máxima.

Deve-se suspeitar de megacólón tóxico se o paciente desenvolver distensão abdominal com diminuição da diarreia; isso pode refletir íleo paralítico resultante da perda do tônus muscular do cólon.

A consulta cirúrgica precoce facilita o manejo cirúrgico oportuno se o curso clínico de um paciente piorar. Vários estudos demonstraram ou implicaram que, em pacientes submetidos à cirurgia para colite por *C. difficile*, o tratamento cirúrgico oportuno melhora os resultados. A consulta cirúrgica precoce para CDI grave ou complicado tem sido defendida por várias diretrizes da sociedade.

Infecções recorrentes:

A primeira recorrência pode ser tratada com antibióticos. Caso o episódio inicial de CDI tenha sido tratado com metronidazol, a terapia de escolha é vancomicina por via oral, na dose de 125 mg, quatro vezes ao dia. Nos pacientes que foram tratados previamente com vancomicina, recomenda-se o uso desta droga em regime de pulso ou com desmame lento, uma vez que a fidaxomicina não está disponível no Brasil.

Pulso de vancomicina:

Uma estratégia com bons resultados no tratamento de múltiplas recorrências consiste na estratégia de regimes com pulsos ou desmame lento. Pulso: 125 – 500 mg/dia de vancomicina a cada 2 – 3 dias por três semanas (vide **Quadro 2**). Desmame lento: vancomicina 125 mg 4 vezes ao dia por 10 a 14 dias, seguido por 2 vezes ao dia por uma

semana, 1 vez ao dia por uma semana, e, então, uma vez a cada 2 – 3 dias por 2 a 8 semanas.

Quadro 2: Tratamento de CDI recorrente com vancomicina em regime de pulso.

Pulso de vancomicina
<ul style="list-style-type: none">• 10 mg/kg (Max. 125 mg/dose) 4 vezes ao dia 10 a 14 dias, seguido de• 10 mg/kg (Max. 125 mg/dose) 2 vezes por 7 dias, seguido de• 10 mg/kg (Max. 125 mg/dose) uma vez ao dia por 7 dias, seguido de• 10 mg/kg (Max. 125 mg/dose) dias alternados, por 7 dias, seguido de• 10 mg/kg (Max. 125 mg/dose) a cada 3 dias por 2 a 8 semanas.

Caso a condição clínica não permita a utilização da via oral, usa-se para formas não graves, Metronidazol endovenoso, 500 mg, três vezes ao dia, por 10 dias. Já para formas graves, administra-se o Metronidazol endovenoso 500 mg, três vezes x ao dia por 10 dias em associação com enema de vancomicina, 500 mg em 100ml de soro fisiológico quatro vezes ao dia via retal.

Após a terapia ser instituída, espera-se a diminuição da frequência das evacuações associado a aumento da consistência das fezes e melhora dos parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos. A resposta ao tratamento deve ser avaliada diariamente e mantida por pelo menos 3 dias.

No tratamento de pacientes com múltiplas recorrências deve-se evitar:

- Cursos prolongados ou repetidos com metronidazol (neurotoxicidade e indução de resistência);
- Terapia combinada;
- Aumento nas doses de vancomicina acima de 500mg/dia;
- Uso concomitante de outros antibióticos (pelo risco aumentado de recorrência).

Uso de bezlotoxumab

Bezlotoxumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à toxina B de *C. difficile*, recebeu aprovação da Food and Drug Administration dos EUA em 2016. É indicado para o tratamento de CDI recorrente tratada previamente com fidaxomicina. O bezlotoxumabe é administrado em infusão única, durante a administração de um regime de tratamento padrão (vancomicina ou fidaxomicina); deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Transplante de microbiota fecal (TMF)

Para pacientes com múltiplos episódios de recorrência não responsivos a antibióticos orais, considerar o transplante de fezes.

A restauração do microbioma intestinal é uma estratégia de tratamento que vem ganhando aceitação no tratamento da doença recorrente. O Transplante de Microbiota Fecal (TMF), que utiliza fezes de indivíduos saudáveis para restaurar o microbioma a um estado resistente à CDI, tem reemergido com opção segura e efetiva para doença recorrente.

Os sítios de instilação de fezes incluem o estômago, o duodeno e o intestino delgado proximal, sendo a infusão através de sonda nasogástrica ou nasojejunal ou por gastroscopia. A instilação pelo trato gastrointestinal inferior é feita por enemas de retenção ou por colonoscopia, com infusão no íleo distal ou outros sítios mais distais pelo método.

É recomendado que receptores não utilizassem antibiótico por pelo menos 24 a 48 horas antes do TMF, haja vista a presença dos antibióticos reduzindo a eficácia do transplante. O preparo de cólon ou lavagem com solução de polietilenoglicol pode ser utilizada em protocolos de colonoscopia.

Receptores são triados com hemoculturas a fim de descartar infecção prévia ao TMF. Podem ser utilizados agentes antimotilidade, como a loperamida, para auxiliar a retenção do transplante. Não houve efeitos adversos graves atribuídos diretamente do TMF, mas pode haver piora de sintomas de síndrome do cólon irritável, geralmente de caráter transitório.

A segurança do TMF foi observada também em pacientes imunocomprometidos. Indivíduos com doença inflamatória intestinal podem apresentar uma exacerbação da doença de base. Não há estudos suficientes que abordem a segurança em longo prazo do TMF.

Tabela de tratamento

Quadro	Sinais e sintomas	Tratamento
Leve	Diarreia (sem febre ou sintomas sistêmicos)	<u>Primeiro episódio, pacientes sem fatores de risco de recorrência:</u> Metronidazol VO 30 mg/kg/dia dividido em 3 doses (dose máx: 500mg/dose) por 10 dias
Moderado	Febre Diarreia profusa Dor abdominal	<u>Pacientes com fatores de risco de recorrência:</u> Vancomicina VO 40 mg/kg/dia dividido em 4 doses (dose máx: 125 mg/dose) por 10 dias.
Grave	Febre Diarreia profusa Dor abdominal e sensibilidade Distensão abdominal Leucócitos > 15.000 céls/ml Creatinina elevada Colite pseudomembranosa	Vancomicina VO 40 mg/kg/dia dividido em 4 doses (dose máx: 125 mg/dose) por 10 dias
Fulminante	Hipotensão Choque Íleo Megacólon tóxico	Metronidazol IV 30 mg/kg/dia dividido em 3 doses (dose máx: 500 mg/dose), mais Vancomicina 10 mg/kg/dose (dose máx: 500 mg) em 100 mL de solução salina, administrada por enema de retenção 4x/dia; o volume da solução varia conforme a idade: <ul style="list-style-type: none"> • 1 a 4 anos: 50 mL • 5 a 11 anos: 75 mL • ≥12 anos: 100 mL
Primeira recorrência (leve ou moderada)		<u>Pacientes tratados com metronidazol:</u> Vancomicina VO 40 mg/kg/dia dividido em 4 doses (dose máx: 125 mg/dose) por 10 dias. <u>Pacientes tratados com vancomicina:</u> Pulso de vancomicina VO
Recorrências subsequentes		<u>Pulso de vancomicina VO</u> (dose máx: 125 mg/dose) <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg 4x/dia por 10 a 14 dias, seguido de • 10 mg/kg 2x/dia por 7 dias, seguido de • 10 mg/kg 1x/dia por 7 dias, seguido de • 10 mg/kg em dias alternados, por 7 dias, seguido de • 10 mg/kg a cada 3 dias por 2 a 8 semanas.

10. Prevenção

Na ausência de uma vacina eficaz, o controle da infecção está focado no controle de antibióticos, e prevenção da disseminação no ambiente hospitalar. Controlar o uso de antimicrobianos é uma medida eficaz na redução da infecção pelo *C. difficile* em pacientes

internados. Proibir o uso rotineiro de ceftriaxona e ciprofloxacino acompanhado de campanhas educacionais reduziu a taxa de infecção do *C. difficile* em 77% em um hospital na Escócia.

C. difficile é quase ubíquo no ambiente hospitalar, e esporos viáveis podem ser encontrados nas mãos e estetoscópios de profissionais de saúde, nos leitos, nos telefones, nos banheiros, e nas proximidades da cama dos pacientes; tendo a capacidade de sobreviver no ambiente por diversos meses. A taxa de aquisição durante a hospitalização aumenta linearmente com o tempo e pode chegar a 40% após 4 semanas de internação.

Se um paciente apresentar diarreia associado à *C. difficile*, deve-se instituir precaução de contato com as seguintes recomendações:

1. Quarto privativo com banheiro privativo para pacientes com diarreia incontinente ou com hábitos de higiene precários. Caso o paciente esteja continente, isto não é necessário. Pacientes com infecção por *C. difficile* poderão compartilhar o mesmo quarto e banheiro. Todos os pacientes deverão ter equipamentos de uso individual exclusivo como termômetro, aparelhos de medida de pressão, comadres e papagaio, por exemplo.
2. Uso de luvas e avental de manga longa ao entrar em contato com o paciente ou com objetos dos pacientes possivelmente contaminados.
3. Lavagem das mãos obrigatoriamente com sabão antisséptico imediatamente após a retirada das luvas. Solução alcoólica não é efetiva nessa situação.
4. Todos os contactantes com diarreia deverão ser investigados quanto à possível infecção. Pacientes contactantes assintomáticos não necessitam de exames adicionais, apenas vigilância clínica.
5. Suspender a precaução de contato em pacientes com melhora clínica e sem episódios de diarreia nas últimas 48 horas. Devido à alta prevalência de recorrência da infecção por *C. difficile*, qualquer recorrência de um episódio de diarreia deve prontamente ser posto em isolamento de contato com as precauções descritas acima.
6. A limpeza concorrente do ambiente deve ser feita com produtos a base de cloro ou outros produtos esporicidas como peróxido de hidrogênio.

11. Monitoramento e Indicadores

Não se aplica

12. Bibliografia

1. Allen, S.J. **The Potential of Probiotics to Prevent *Clostridium difficile* Infection.** Infect Dis Clin N Am 29 (2015) 135–144.
2. Chilton, C.H., **Jane Freeman, J. Predictive Values of Models of *Clostridium difficile* Infection.** Infect Dis Clin N Am 29 (2015) 163–177.
3. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijevaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; **Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults.** Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.
4. Ghose, C., Kelly, C.P. **The Prospect for Vaccines to Prevent *Clostridium difficile* Infection.** Infect Dis Clin N Am 29 (2015) 145–162.
5. Kwon, J.H., **Olsen, M.A., Dubberke, E.R., The Morbidity, Mortality, and Costs Associated with *Clostridium difficile* Infection.** Infect Dis Clin N Am 29 (2015) 123–134.
6. Leffler DA, Lamont JT. ***Clostridium difficile* infection.** N Engl J Med 2015;372;16:1539-1548.
7. Rao, K., Young, V.B. **Fecal Microbiota Transplantation for the Management of *Clostridium difficile* Infection.** Infect Dis Clin N Am 29 (2015) 109–122
8. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 **Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults.** Clin Infect Dis 2021; 73:e1029.
9. Kelly CP et al. ***Clostridioides difficile* infection in adults: Treatment and prevention.** UpToDate, last update Aug 03, 2021.
10. Girão, ES (2021). **Avaliação dos fatores preditores, características clínicas, microbiológicas e epidemiologia molecular da diarreia por *Clostridioides difficile* em pacientes internados em cinco hospitais brasileiros.** Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
11. Costa, CL; Quesada-Gómez, C; Carvalho, CBM; González, RH; Gifoni, MA; Ribeiro, RA; Brito, GAC; **Community-acquired diarrhea associated with *Clostridium difficile* in na HIV-positive cancer patient: first case report in Latin America.** Intern. J. Infect. Dis., 26: 138-9. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.06.010>