

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO DE FARMÁCIA

BRUNA ROCHA DA MOTA

**Diagnóstico, tratamento e prevenção de infecções por *Clostridioides difficile*:
revisão de diretrizes internacionais, perspectivas e desafios no Brasil**

Florianópolis

2022

BRUNA ROCHA DA MOTA

**Diagnóstico, tratamento e prevenção de infecções por *Clostridioides difficile*:
revisão de diretrizes internacionais, perspectivas e desafios no Brasil**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de farmacêutica.

Orientador: Profa. Dra. Jussara Kasuko Palmeiro
Coorientador: Profa. Dra. Izabel Galhardo Demarchi

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rocha da Mota, Bruna

Diagnóstico, tratamento e prevenção de infecções por Clostridioides difficile: revisão de diretrizes internacionais, perspectivas e desafios no Brasil / Bruna Rocha da Mota ; orientador, Jussara Kasuko Palmeiro, coorientador, Izabel Galhardo Demarchi, 2022.

68 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Clostridioides Difficile. 3. Diretrizes internacionais . 4. protocolos nacionais . 5. hospitais universitários . I. Kasuko Palmeiro, Jussara . II. Galhardo Demarchi, Izabel . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

Bruna Rocha da Mota

**Diagnóstico, tratamento e prevenção de infecções por *Clostridioides difficile*:
revisão de diretrizes internacionais, perspectivas e desafios no Brasil**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 29 de julho de 2022.

Profa. Dra. Liliete Canes Souza Cordeiro
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Jussara Kasuko Palmeiro
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Farm. Ms. André Igor Oliveira Prado
Avaliador
Chefe da Unidade de Paciente Crítico - HU-UFSC/EBSERH

Profa. Dra. Cleonice Maria Michelin
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico a minha família pelo apoio sempre incondicional.

AGRADECIMENTOS

A caminhada até aqui não foi fácil, mas agradeço cada pessoa que de alguma forma contribuiu para que eu conseguisse chegar até esse momento.

Agradeço aos meus colegas plantão que sempre me apoiaram e me incentivaram.

Agradeço a minha família principalmente minha mãe, Iracema por todo apoio sempre e ao meu marido pelo seu apoio.

As amigadas que a universidade me trouxe em especial a Mariana, Alice e Naiara.

Agradeço a minha orientadora por toda a paciência e compreensão nesse período.

Agradeço a minha coorientadora por todo ensinamento.

RESUMO

Clostridioides difficile é uma bactéria gram positiva, com capacidade de produzir toxinas, que levam a morte celular dos enterócitos, emerge como um dos principais patógenos causadores de doenças associadas à saúde. A transmissão ocorre por via fecal-oral, pode ocorrer em ambientes nosocomiais ou na comunidade. A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) tem se tornado a principal causa de permanência em hospitais, para controlar a ICD diretrizes foram criadas e são constantemente atualizadas. Tendo em vista essas atualizações, esse trabalho teve como objetivo revisar diretrizes internacionais e verificar quais são as principais recomendações sobre diagnóstico, tratamento e prevenção/ profilaxia para a ICD através de uma revisão integrativa e verificar os protocolos institucionais de alguns hospitais universitários no Brasil. A busca foi feita em três bases de dados (PubMed, EMBASE, LILACS), na literatura cinzenta do Google Acadêmico, e sites institucionais dos hospitais universitários do Brasil. A estratégia de busca incluiu palavras-chave / uso de descritor, a terminologia Medical Subject Headings (Mesh) e operador booleano, resultou em 784 artigos, após a remoção as duplicatas restaram 779 artigos, que foram avaliados de acordo com critérios de elegibilidade, foram excluídos 764 artigos, os 15 restantes foram lidos na íntegra e selecionados sete artigos, uma terceira busca resultou em 10 documentos, totalizando 17 documentos que são de 14 sociedades científicas diferentes. O diagnóstico é proposto pelas diretrizes em forma de algoritmo de duas ou três etapas, a amostra ideal para o exame é fezes amolecidas, a ICD é estratificada conforme a gravidade de um primeiro episódio ou recorrência, sinais e sintomas e parâmetros laboratoriais podem ser usados para classificar a gravidade, o tratamento é direcionado pela gravidade, a vancomicina é amplamente recomendada em todas as gravidades, seguida da fidaxomicina e metronidazol. A tigecilina, rifaximina, teicoplanina também são recomendadas em casos mais graves de ICD, esquemas com regime de doses de vancomicina são recomendados para casos de recorrência e múltipla recorrência. A prevenção possui recomendações quanto a lavagem das mãos, o tempo de precaução de contato, a desinfecção terminal e concorrente. A busca de protocolos de hospitais universitários resultou em três protocolos que possuem recomendações quanto ao diagnóstico, prevenção e apenas dois possuem recomendações sobre tratamento. Foi possível analisar uma amostra de diretrizes de abrangência razoável, diferenças nas recomendações podem estar associadas a características socioeconômicas em que as diretrizes foram produzidas. Os hospitais universitários precisam preparar os futuros profissionais da saúde para lidar com a *infecção*.

Palavras-chave: Diretrizes, *Clostridioides difficile*, diagnóstico, tratamento, prevenção.

ABSTRACT

Clostridioides difficile is a gram positive bacterium, with the ability to produce toxins, which lead to cell death of enterocytes, emerges as one of the main pathogens causing diseases associated with health. Transmission occurs via the fecal-oral route, may occur in nosocomial environments or in the community. *Clostridioides difficile* (ICD) infection has become the leading cause of hospital stays, to control ICD guidelines have been created and are constantly updated. In view of these updates, this work aimed to review international guidelines and verify what are the main recommendations on diagnosis, treatment and prevention/prophylaxis for CDI through an integrative review and verify the institutional protocols of some university hospitals in Brazil. The search was performed in three databases (PubMed, EMBASE, LILACS), in the gray literature of Google Scholar, and institutional websites of university hospitals in Brazil. The search strategy included keywords / use of descriptor, the terminology Medical Subject Headings (Mesh) and Boolean operator, resulted in 784 articles, after removing the duplicates, 779 articles remained, which were evaluated according to eligibility criteria, were 764 articles were excluded, the remaining 15 were read in full and seven articles were selected, a third search resulted in 10 documents, totaling 17 documents that are from 14 different scientific societies. The diagnosis is proposed by the guidelines in the form of a two- or three-step algorithm, the ideal sample for examination is loose stools, the ICD is stratified according to the severity of a first episode or recurrence, signs and symptoms, and laboratory parameters can be used to Grading severity, treatment is severity-directed, vancomycin is widely recommended in all severities, followed by fidaxomicin and metronidazole. Tigecillin, rifaximin, teicoplanin are also recommended in more severe cases of CDI, regimens with a vancomycin dose regimen are recommended for cases of recurrence and multiple recurrence. Prevention has recommendations on hand washing, contact precaution time, terminal and concurrent disinfection. The search for university hospital protocols resulted in three protocols that have recommendations on diagnosis, prevention and only two have recommendations on treatment. It was possible to analyze a sample of guidelines of reasonable scope, differences in the recommendations may be associated with the socioeconomic characteristics in which the guidelines were produced. University hospitals need to prepare future healthcare professionals to deal with the infection.

Keywords: Guidelines, *Clostridioides difficile*, diagnosis, treatment, prevention.

LISTA DE FIGURAS

Figuras 1– Fluxograma de seleção dos artigos.....	21
Figura 2– Resultado da busca complementar	22
Figura3Escala de Bristol para consistência de Fezes-traduzida para o português.....	28
Figura 4 – Números de hospitais universitários identificados por região do Brasil.....	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Relação dos documentos/diretrizes incluídos na revisão integrativa.....	23
Quadro 2- Algoritmos propostos para exames laboratoriais	30
Quadro 3- Critérios de classificação para os níveis de gravidade.....	32
Quadro 4 - Intervenções Farmacológicas - ICD não-grave / leve-moderado.....	36
Quadro 5- Intervenções farmacológicas - ICD Grave.....	38
Quadro 6- Intervenções farmacológicas- ICD complicado/Fulminante.....	40
Quadro 7- Intervenções farmacológicas - ICD Primeira recorrência	42
Quadro 8 - Intervenções farmacológicas ICD múltiplas recorrências.....	44
Quadro 9- Esquemas de regimes de vancomicina para recorrência de ICD.....	45
Quadro 10- Medidas de prevenção pelas diretrizes.....	48
Quadro 11 - Data da última atualização dos protocolos institucionais	50
Quadro 12 – Diagnóstico laboratorial dos protocolos institucionais.....	51
Quadro13- Intervenção farmacológica em protocolos nacionais.....	51
Quadro 14 - Medidas de precaução/ prevenção dos protocolos nacionais	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG	American College of Gastroenterology
ADECI	Asociación de Enfermeros en Control de Infecciones.
AMG	Asociación Mexicana de Gastroenterología
ARHAI	Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection
ASID	Australasian Society of Infectious Diseases
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>
CDT	<i>Clostridioides difficile</i> Transferase
CdtLoc	Locus decodificador <i>Clostridioides difficile</i>
DAA	Diarrea asociada ao uso de antimicrobianos
EIA	Imunoenzimático
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GDH	Glutamato transferase
GREAT	Guidelines Recommendations for Evidence-based antimicrobial agents use in Taiwan
ICD	Infecção por <i>Clostridioides difficile</i>
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IDSSA	Infectious Diseases Society of South Africa
LAMP	Teste de amplificação mediada por loop
NAATs	Teste de amplificação de ácido nucleico
NICD	National Institute of Communicable Disease
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OVP	Vancomicina supressora e profiláticas
PaLoc	Locus codificador das toxinas A e B
PHE	Public Health England
qPCR	Proteína C reativa em tempo real
SAASP	South African Antimicrobial Stewardship Programme
SADI	Sociedad Argentina de Infectología
SADEBAC	Sociedad Argentina de Bacteriología Micología y Parasitología
clínica	
SAGE	Sociedad Argentina de Gastroenterología
SAGES	South African Gastroenterology Society

SASCM	African Society of Clinical Microbiology
SASPID	Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases
SCHGE	Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas
SEMI	Spanish Society of Internal Medicine
SEDAR	Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation
SEQ	Spanish Society of Chemotherapy
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SoC	Padrão de atendimento
Sochin	Sociedade Chilena de Gastroenterologia
TcdA	Enterotoxina A
<i>tcdA</i>	Gene codificador da enterotoxina A
TcdB	Citotoxina B
<i>tcdB</i>	Gene codificador da enterotoxina B
TMF	Transplante de Microbiota Fecal
WSES	World Society of Emergency Surgery

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	METODOLOGIA.....	18
4	RESULTADOS	21
4.1	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	27
4.2	CLÍNICO-TERAPÊUTICO	31
4.3	PREVENÇÃO/PROFILAXIA.....	46
5	DISCUSSÃO	54
6	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS.....	60

1 INTRODUÇÃO

Clostridioides difficile é uma bactéria anaeróbia, gram-positiva em forma de bastonete, produtora ou não-produtora de toxinas, com capacidade para formar esporos e é isolada do trato gastrointestinal do hospedeiro (ser humano ou animais) (TRINDADE; DOMINGUES; FERREIRA, 2019).

C. difficile é um dos principais patógenos causadores de diarreia associada ao uso de antimicrobianos (DAA) e sua relevância clínica cresce a cada ano, emergindo como patógeno associado aos cuidados em saúde (ABAD; SAFDAR, 2021). A infecção por *C. difficile* (ICD) pode ocorrer tanto em ambiente nosocomial ou ser adquirida na comunidade (LEFFLER; LAMONT, 2015).

A exposição aos esporos de *C. difficile* em ambientes hospitalares ocorre principalmente através das mãos de profissionais de saúde e superfícies contaminadas, mas também pode ocorrer por alimentos e água contaminados dentro da comunidade, a transmissão ocorre por via fecal-oral. Os esporos possuem uma alta capacidade de resistir ao pH ácido do estômago e colonizam o intestino grosso do indivíduo (DONSKEY; KUNDRAPU; DESHPANDE, 2015).

Colonização pode ser definida como a detecção de *C. difficile* em pacientes assintomáticos, já a ICD é caracterizada como a detecção de toxinas com manifestação de sintomas (DONSKEY; KUNDRAPU; DESHPANDE, 2015).

Quando o equilíbrio da microbiota intestinal é rompido, os ácidos biliares primários têm um papel importante na germinação dos esporos, e na produção de toxinas, assim uma microbiota intestinal equilibrada e saudável pode combater a proliferação e germinação dos esporos e melhorar a resposta imune do hospedeiro (CROBACH *et al.*, 2018; CZEPIEL *et al.*, 2019).

A ICD é provocada por cepas toxigênicas que irão produzir principalmente duas toxinas, a enterotoxina A (TcdA) e a citotoxina B (TcdB), que juntas irão provocar a morte celular dos enterócitos ao desencadear um processo inflamatório. Algumas cepas podem produzir uma terceira toxina a *Clostridioides difficile* Transferase (CDT) (NAGY, 2018). Os genes *tcdA* e *tcdB* codificam as toxinas TcdA e TcdB em um locus denominado PaLoc, o qual está presente em todas as cepas patogênicas; já a CDT é codificada em outro locus denominado CdtLoc, o qual não está presente em todas as cepas patogênicas (TRINDADE; DOMINGUES; FERREIRA, 2019). As toxinas TcdA

e TcdB juntamente com três proteínas (TcdR, TcdE e TcdC) codificadas pelo locus PaLoc são responsáveis pela invasão no citoplasma das células epiteliais intestinais, onde irão inativar a família Rho de GTPases, que promoverá uma intensificação no processo inflamatório (CZEPIEL *et al.*, 2019; SMITS *et al.*, 2016).

O sintoma mais predominante na ICD é a diarreia, que deve apresentar 3 ou mais episódios em 24 horas ou menos, entretanto em alguns casos raros pode estar ausente ou discreta (BURKE; LAMONT, 2014). A colite pseudomembranosa, íleo paralítico e megacólon tóxico também podem ser observados em casos de ICD e isso pode evidenciar um desfecho desfavorável para o curso da infecção (COLLINS *et al.*, 2020).

Apesar do uso de antimicrobianos de amplo espectro ser um fator de risco conhecido e estabelecido, alguns outros permanecem em controvérsia. O uso de medicamentos como supressores de ácido gástrico, idade superior a 65 anos, internação prévia, episódio anterior de ICD, cirurgias gastrointestinais, quimioterapia, doenças que comprometem a resposta imune do indivíduo, também são fatores de risco conhecidos (NAGY, 2018). Apesar da idade ser um fator importante, pessoas mais novas têm cada vez mais apresentado sintomas de ICD, principalmente quando a infecção ocorre na comunidade (OFORI *et al.*, 2018).

Nos últimos anos os casos de ICD tem aumentado, e o relato de casos em crianças tem se tornado mais notável, isso se deve principalmente pelo surgimento de cepas mais virulentas. Em crianças menores de 1 ano é mais comum a colonização assintomática, porém em crianças maiores a incidência de ICD torna-se maior (HERNÁNDEZ-ROCHA *et al.*, 2016; WENG *et al.*, 2019).

A suspeita para ICD muitas vezes é dada apenas por sintomatologia, porém alguns exames laboratoriais podem ajudar o diagnóstico da infecção de forma inespecífica. Na ICD podem ser evidenciados leucocitose com predominância neutrofílica, hipoalbuminemia demonstrando lesão renal aguda e níveis elevados de lactato sérico. Esse quadro pode predispor a necessidade de terapia intensiva e em alguns casos, alterações no nível de consciência também podem ser evidenciadas (BURKE; LAMONT, 2014).

O diagnóstico específico compreende a pesquisa de *C. difficile* e suas toxinas, que deve obedecer a um algoritmo que contém mais de uma etapa, com o objetivo de

otimizar o diagnóstico com diferentes métodos, visando um melhor tempo e menor custo para o resultado. Por muito tempo considerou-se como padrão ouro para a identificação de *C. difficile*, a cultura toxigênica e o ensaio de citotoxicidade celular, porém ambas as técnicas são demoradas e trabalhosas. Um teste amplamente utilizado dentro dos laboratórios é o teste imunoenzimático (EIA), esse teste pode ser usado para identificar as toxinas A/B e a enzima glutamato desidrogenase (GDH), um detalhe é que a GDH pode apresentar-se positiva tanto para cepas toxigênicas quanto para não toxigênicas. A pesquisa de GDH é de baixo custo e produz um resultado preditivo rápido, esse teste possui uma boa sensibilidade, porém uma baixa especificidade. Os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) também estão sendo usados para a detecção de *C. difficile*, sendo o ensaio de PCR em tempo real (qPCR) e o ensaio de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) de boa sensibilidade e especificidade (CAMARGO *et al.*, 2021; PENG *et al.*, 2018).

A antibioticoterapia ainda é a forma mais recomendada de tratamento, indica-se avaliar o quadro do indivíduo infectado para determinar a melhor linha de tratamento e a descontinuação do antimicrobiano causador da ICD deve ser considerada, se não for possível, pode-se substituir por outro menos relacionado a ICD. Outras formas de tratamento alternativo vêm sendo estudadas, novos antimicrobianos mais específicos, anticorpos monoclonais e o transplante de microbiota fecal que apesar de ser um método antigo, somente a partir de 2010 tornou-se um método interessante para ICD (PENG *et al.*, 2018).

Com o aumento significativo do uso de antimicrobianos de amplo espectro e seu potencial como fator de risco à ICD, tem-se um ambiente propício para *C. difficile* se propagar. Países desenvolvidos têm apresentado aumento na taxa de ICD, ao passo que países da América Latina ainda possuem poucos dados acerca das ICD, isso demonstra uma carência em como manejar a doença em casos suspeitos e em como identificar novos casos (PIRES *et al.*, 2019).

C. difficile tem sido altamente associado ao aumento da permanência em hospitais e tem se tornado um problema global com o aparecimento de novas cepas cada vez mais virulentas, com isso medidas de controle se tornam cada vez mais necessárias. A partir dos anos 2000, houve um aumento de casos de ICD nos EUA e em países da Europa. Para diminuir o impacto do problema, esses países tomaram

medidas de prevenção para tentar evitar o agravamento da disseminação, assim diretrizes sobre tratamento, diagnóstico, grupos de risco e medidas de prevenção foram elaboradas e são constantemente atualizadas (DOLL *et al.*, 2021a).

Países que possuem diretrizes relatam sobre a dificuldade em identificar, isolar e tratar casos de ICD, e mesmo entre os países que já possuem esses protocolos, existem diferenças no manejo da infecção. As informações sobre as ICD ainda são pouco disponibilizadas no Brasil, entender como os hospitais lidam com essa infecção é um passo importante para combater a proliferação. Cada hospital elabora seu próprio protocolo, além disso ainda não possuímos relatos em todo o território, notificações de casos de ICD e nenhuma diretriz ou recomendações nacionais. Nesse contexto, a proposta deste trabalho é realizar uma revisão integrativa da literatura para evidenciar nas diretrizes internacionais as principais recomendações sobre diagnóstico, tratamento, profilaxia para as infecções por *Clostridioides difficile*, e verificar como alguns hospitais universitários do Brasil elaboraram seus protocolos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa das principais recomendações sobre diagnóstico, tratamento e profilaxia para infecções por *Clostridioides difficile* em diretrizes internacionais, e verificar as principais recomendações institucionais em hospitais universitários do Brasil

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reunir da literatura científica os protocolos (ou recomendações, manuais, consensos e outros) sobre diagnóstico, tratamento e profilaxia das infecções por *Clostridioides difficile*;
- Buscar em hospitais universitários do Brasil protocolos institucionais sobre o manejo da ICD;
- Sintetizar as evidências científicas sobre o tema pretendido a partir da sistematização das informações em tabelas e narrativa.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa que visa sintetizar recomendações atualizadas das principais diretrizes internacionais sobre diagnóstico, tratamento e profilaxia para infecções por *Clostridioides difficile* em adultos e verificar os protocolos institucionais de alguns hospitais universitários no Brasil.

Questão da pesquisa

Quais são as principais recomendações das diretrizes internacionais sobre diagnóstico, tratamento, profilaxia/prevenção para as infecções por *Clostridioides difficile*?

Identificação de estudos relevantes

Artigos e recomendações institucionais publicados até abril de 2021 em Inglês, Português e Espanhol foram recuperados a partir de buscas sistemáticas em três bases de dados da saúde (PubMed, EMBASE, LILACS), na literatura cinzenta do Google Acadêmico, em sites de instituições internacionais responsáveis por publicar diretrizes sobre o tema específico e sites institucionais dos hospitais universitários do Brasil. A estratégia de busca incluiu palavras-chave / uso de descritor, a terminologia *Medical Subject Headings* (Mesh) e operador booleano com os melhores resultados para cada uma das bases (*Site Mesh database*): *Clostridium difficile infection OR Enterocolitis, Pseudomembranous OR Clostridioides difficile OR Clostridium Infections AND International guidelines OR clinical practice guideline OR Guidelines as Topic AND Human*.

Todos os artigos recuperados dos bancos de dados foram transferidos para um software de gerenciamento de referência (*My Endnote Web*, Thomson Reuters) e todas as duplicatas foram removidas. As demais duplicatas foram detectadas e excluídas pelo aplicativo móvel e *web Rayyan QCRI* (OUZZANI *et al.*, 2016).

Seleção dos estudos

A seleção dos artigos foi realizada em duas fases por um único revisor. Na primeira fase, os títulos e resumos foram lidos para elegibilidade, após foi feita uma leitura completa em PDF. Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos conforme

estrutura PICOS (HIGGINS et al., 2021) (*Problem*/problema = Infecções por *Clostridioides difficile*, *Intervention*/intervenção = diretrizes internacionais, *Comparator*/comparador = não aplicável; *Outcome*/resultados = diagnóstico, tratamento, profilaxia; *Study type*/tipo de estudo = protocolos, consensos, diretrizes). Os motivos de exclusão dos artigos foram acrescentados de acordo com a estratégia PICOS.

Inclusão: (P) Seres humanos; (I) Protocolo/recomendação nacional de hospitais do Brasil; (C) *Guidelines* internacionais, recomendações, protocolos; (O) Diagnóstico clínico e laboratorial, qualquer tratamento e profilaxia; (S) Artigos originais, *Guidelines*, diretrizes, Consensos, protocolos institucionais

Exclusão: (P) Não-humanos, não infecção por *C. difficile*; (I) Protocolos que não foram aplicados em hospitais, mas em outras unidades de saúde (UBS, policlínica, UPA por exemplo); (C) Recomendações que não foram realizadas para *C. difficile*; (O) Epidemiologia e outros dados que não diagnóstico, tratamento e profilaxia; (S) Cartas, correspondência, revisões, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos não humanos (*in vivo* e *in vitro*), editoriais, relatórios de casos, séries de casos.

Extração de dados e síntese qualitativa

Para todos os artigos incluídos foram registradas as seguintes informações padrão: Autor (ano), país/sociedade, metodologia da recomendação (método utilizado para fazer a recomendação), diagnóstico (métodos laboratoriais), tratamento, prevenção. Finalmente, será realizada uma síntese narrativa qualitativa descrevendo os resultados, agrupando-os e discutindo criticamente os estudos incluídos.

Seleção de hospitais brasileiros

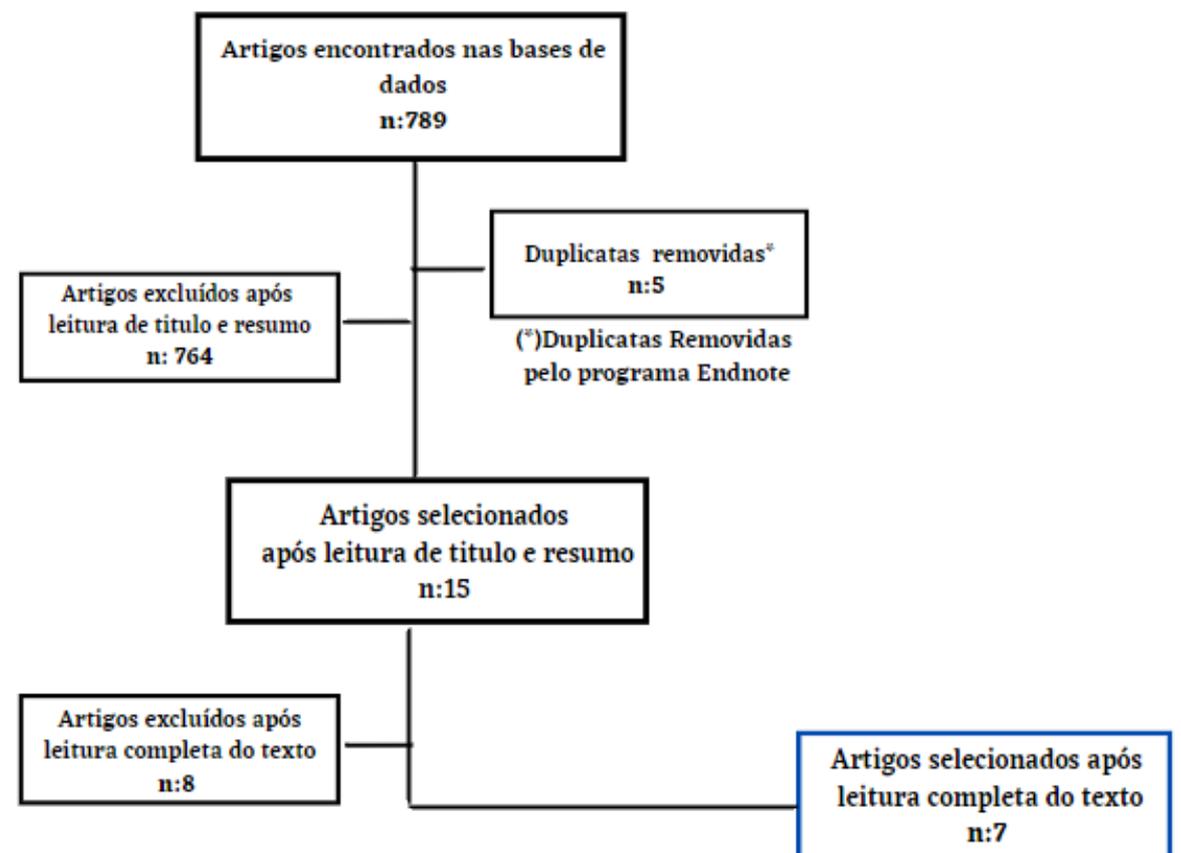
Para a busca de protocolos e recomendações institucionais no Brasil foram incluídos apenas hospitais universitários, sendo descartados hospitais pediátricos e hospitais especializados. A busca foi feita através do site oficial do portal MEC, onde consta a lista com nome de todos os hospitais universitários do Brasil separados por região.

Cada hospital possui suas particularidades quanto a divisão de setores, foi enviado e-mail para Gerência de Atenção à Saúde, na falha de resposta deste (média de 5 a 10 dias após o envio do e-mail) outros e-mails foram enviados para diferentes setores até a presente data (11/03/2022). Na falta de não constar nenhum e-mail no campo para Gerência de Atenção à Saúde, outras áreas foram selecionadas. Também foi realizada a busca através de pesquisa no Google usando termos: hospitais universitários do Brasil e protocolo *Clostridium OR Clostridioides difficile*.

4 RESULTADOS

A pesquisa realizada nas bases de dados recuperou 784 artigos (Pubmed:128, Lilacs:274, Embase:382). Após a remoção das duplicatas restaram 779 artigos, que foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Na primeira fase foram incluídos 15 artigos e excluídos 764. Na segunda fase (leitura completa dos PDFs), sete artigos foram selecionados.

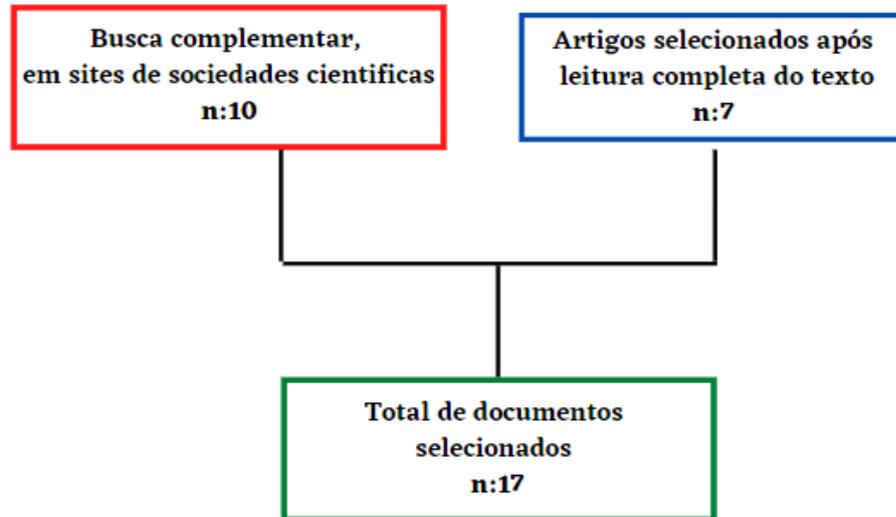
Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: elaborado pela autora

Na terceira etapa foi realizada uma busca complementar em sites de sociedades científicas que são responsáveis por gerar diretrizes, assim foi possível identificar mais 10 documentos.

Figura 2- Resultado busca complementar



Fonte: Elaborado pela autora

Totalizando 17 documentos encontrados, sendo esses de 14 sociedades científicas diferentes. Sete são europeus, três da América do norte, dois da América do Sul, um da América Central, um da Oceania, um africano, um asiático e um pertencente a uma organização mundial.

A análise dos documentos mostrou que algumas sociedades mantêm documentos separados sobre o manejo da ICD, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) que conta com três documentos, um para diagnóstico, outro para tratamento e um sobre prevenção em ambientes de cuidados agudos. A diretriz do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (2021), recomenda para prevenção o documento da *Public Health England* (PHE) (2013) e diagnóstico o documento do *Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection* (ARHAI) (2013) que fazem parte de instituições governamentais do Reino Unido.

O **Quadro 1** mostra a relação dos documentos analisados, o qual foi organizado conforme os seguintes itens: ano de publicação, título, estratégias abordadas, metodologia, sociedade científica e país/origem de publicação.

Quadro 1 – Relação dos documentos/diretrizes incluídos na revisão integrativa

(continua)

	Ano de Publicação	Título	Estratégias abordadas	Metodologia	Sociedade Científica	País/ Origem
1	2012	Updated guidance on the diagnosis and reporting of <i>Clostridium difficile</i>	Diagnóstico	Estudo de diagnóstico observacional	Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection (ARHAI)	Reino Unido
2	2013	Updated guidance on the management and treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection	Prevenção e tratamento ¹	Classificação simples	Public Health England (PHE)	Reino Unido
3	2016	Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>	Diagnóstico, tratamento e prevenção	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	Sociedade Chilena de Gastroenterologia (SCHGE) e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas (Sochin)	Chile
4	2016	Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of <i>Clostridium difficile</i> infection in adults and children in Australia and New Zealand	Diagnóstico, tratamento e prevenção	Consenso de especialistas	Australasian Society of Infectious Diseases (ASID)	Australia
5	2016	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for <i>Clostridium difficile</i> infection	Diagnóstico	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	Europa
6	2017	Clinical Practice Guidelines for <i>Clostridium difficile</i> Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)	Diagnóstico, tratamento ² e prevenção	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)	Estados Unidos

Quadro 1 – Relação dos documentos/diretrizes incluídos na revisão integrativa

(continuação)

	Ano de Publicação	Título	Estratégias abordadas	Metodologia	Sociedade Científica	País/ Origem
7	2018	Guidance document for prevention of <i>Clostridium difficile</i> infection in acute healthcare settings	Prevenção	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	Europa
8	2019	2019 update of the WSES guidelines for management of <i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> infection in surgical patients	Diagnóstico, tratamento e prevenção	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	World Society of Emergency Surgery (WSES)	-
9	2019	Consensus on the prevention, diagnosis, and treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection	Diagnóstico, tratamento e prevenção	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation	Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG)	Mexico
10	2020	Recommendations for the diagnosis and treatment of <i>Clostridioides difficile</i> infection: Em genges clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR)	Diagnóstico, tratamento	Consenso de especialistas	Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR)	Espanha
11	2020	Recommendations and guidelines for the treatment of <i>Clostridioides difficile</i> infection in Taiwan	Tratamento	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation	Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobials use in Taiwan (GREAT)	Taiwan

Quadro 1 – Relação dos documentos/diretrizes incluídos na revisão integrativa

(continuação)

	Ano de Publicação	Título	Estratégias abordadas	Metodologia	Sociedade Científica	País/ Origem
12	2020	South African Society of Clinical Microbiology <i>Clostridioides difficile</i> infection diagnosis, management and infection prevention and control guideline	Diagnóstico, tratamento e prevenção	Classificação Modificada ³	South African Society of Clinical Microbiology (SASCM), Infectious Diseases Society of South Africa (IDSSA), Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases (SASPID), South African Antimicrobial Stewardship Programme (SAASP), Infection Control Society of Southern Africa (ICSSA), National Institute of Communicable Diseases (NICD) and South African Gastroenterology Society (SAGES)	África do Sul
13	2020	Recomendaciones intersociedades para diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por <i>Clostridioides difficile</i>	Diagnóstico, tratamento e prevenção	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica (SADEBAC) y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones (ADECI)	Argentina
14	2021	ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of <i>Clostridioides difficile</i> Infections	Diagnóstico tratamento e prevenção	GRADED ⁴	American College of Gastroenterology (ACG)	Estados Unidos
15	2021	<i>Clostridioides difficile</i> infection: antimicrobial prescribing	Tratamento	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) ⁵	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Reino Unido

Quadro 1 – Relação dos documentos/diretrizes incluídos na revisão integrativa

(conclusão)

	Ano de Publicação	Título	Estratégias abordadas	Metodologia	Sociedade Científica	País/ Origem
16	2021	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 <i>Clostridioides difficile</i> Infection in Adults	Tratamento	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)	Estados Unidos
17	2021	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for <i>Clostridioides difficile</i> infection in adults	Tratamento	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	Europa

Fonte: Elaborado pela autora

¹: tratamento atualizado pela Diretriz NICE (2021); ²: tratamento em adultos atualizados pela IDSA/SHEA (2021); ³: basearam-se na classificação utilizada em outra diretriz de seu país; ⁴: modificou o sistema GRADE para extrapolar as evidências ⁵: utilizou o sistema GRADE somente para as evidências.

Foi observado que nem todas as diretrizes utilizam uma metodologia específica para classificar suas recomendações quanto à força e ao nível de evidência. O sistema GRADE¹ (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) foi o mais utilizado para classificar as recomendações, o GRADED² utilizado pela *American College of Gastroenterology (ACG)* (2021) para gerar conceitos-chave. Outras diretrizes baseiam-se em revisões de literatura e opiniões de especialistas.

Os documentos selecionados referem-se às diretrizes em vigência de cada sociedade/país sobre a ICD, abordando diagnóstico, tratamento e prevenção

4.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Dos 17 documentos analisados, 11 abordaram sobre diagnóstico no que se refere a amostra ideal e aos exames laboratoriais.

Em relação à amostra ideal há um consenso entre as diretrizes, que é fezes não formadas, com episódios ≥ 3 vezes ao dia, sem outra explicação, com exceção a ARHAI (2013) que recomenda que não se deve esperar mais que três episódios se há alta suspeita clínica. A ESCMID classificou a amostra como Bristol 6-7, já para as ARHAI amostras Bristol 5-7, são amostras ideais.

A escala de formas de fezes Bristol possui 7 formas, essas foram traduzidas para o português em um estudo realizado em 2012 por Martinez e colaboradores, a descrição visual da consistência das fezes tende a aumentar a confiabilidade na descrição das fezes (MARTINEZ; AZEVEDO, 2012), a tradução, a consistência e a descrição estão na figura 3.

¹ GRADE é uma ferramenta utilizada para classificar as recomendações, avaliando as evidências e qualificando-as.

² GRADED é uma metodologia que considera estudos que não são passíveis do processo GRADE, são baseados na extrapolação das evidências e/ou conceitos de especialistas.

Figura 3 - Escala de Bristol para consistência de Fezes - traduzida para o português.

Tipo 1		Pequenas bolinhas duras, separadas como coquinhos (difícil para sair).
Tipo 2		Formato de linguiça encaroçada, com pequenas bolinhas grudadas.
Tipo 3		Formato de linguiça com rachaduras na superfície.
Tipo 4		Alongada com formato de salsicha ou cobra, lisa e macia.
Tipo 5		Pedaços macios e separados, com bordas bem definidas (fáceis de sair).
Tipo 6		Massa pastosa e fofa, com bordas irregulares.
Tipo 7		Totalmente líquida, sem pedaços sólidos.

Fonte: MARTINEZ; AZEVEDO (2012)

Em casos quando não é possível a obtenção da amostra ideal é indicada a coleta através de swab retal, apenas 2 diretrizes (Diretriz sul-Africana³ (2020); IDSA/SHEA (2017)), não relataram nenhuma recomendação sobre esse assunto. A ARHAI (2013) indica a colonoscopia e a tomografia computadorizada abdominal para o diagnóstico de íleo paralítico em conjunto com exames laboratoriais como contagem de células brancas e creatinina sérica.

Para o diagnóstico laboratorial são descritos algoritmos, que podem conter 2 ou 3 etapas, a primeira de triagem, a segunda como confirmação e em caso de discordância ou alta suspeita, a terceira etapa pode ser acrescentada.

³ Diretriz sul africana é formada pelas sociedades South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society.

Dentre os testes mais recomendados estão NAAT, GDH e EIA de toxina A/B. A cultura toxigênica (CT) e o ensaio de neutralização de citotoxicidade celular (CCNA), são considerados testes de referência, porém laboriosos e demorados.

A *Australasian Society of Infectious Diseases (ASID)* (2016) apesar de não realizar nenhuma recomendação direta, pontua que os laboratórios devem utilizar um algoritmo com um teste de triagem com sensibilidade > 90%, e um teste que garanta a especificidade do resultado, e que todas as amostras de fezes não formadas devem ser testadas.

A *Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America (IDSA/SHEA)* (2017), e a *WSES* (2019) recomendam que o NAAT pode ser usado em um algoritmo de 2 etapas ou sozinho, o consenso chileno⁴ o recomenda como teste autônomo, que deve ser usado somente em alta suspeita clínica. Para a *ESCMID* (2021) o NAAT não deve ser usado como teste autônomo e nem o EIA para GDH ou toxina A/B, mas usar uma combinação de dois testes para diminuir a porcentagem de falso positivos, indica para a primeira etapa do algoritmo um teste sensível (GDH ou NAAT), seguido de um teste mais específico (Toxina A/B).

A diretriz argentina⁵ concorda que o NAAT e o teste de EIA para toxina A/B não devem ser utilizados como teste único, já que o NAAT em ambientes de pouca prevalência de ICD apresenta um valor preditivo positivo baixo. O teste EIA para a detecção de toxinas A/B é um teste que possui baixo desempenho e uma alternativa abaixo do ideal, porém é amplamente usado em países em desenvolvimento, segundo o consenso chileno⁴.

O **Quadro 2** mostra as recomendações de algoritmos proposto por cada diretriz.

⁴ Consenso chileno é composta pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas

⁵ Diretriz argentina é composta pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones.

Quadro 2- Algoritmos propostos para exames laboratoriais

Diretriz	Diagnóstico laboratorial
(ARHAI) (2013)	GDH (ou um NAAT-PCR) para triagem, seguido por EIA toxina (ou um ensaio de citotoxina), se o primeiro teste (GDH ou NAAT) for negativo, o segundo teste EIA-toxina NÃO precisa ser realizado.
Diretriz chilena (2016)	NAAT- PCR ou outras técnicas equivalentes.
ESCMID (2016)	NAAT ou GDH EIA, se positivo, realizar EIA de toxina A/B; OU GDH e toxina A/B, GDH positivo e Toxina A/B negativo testar com CT ou NAAT; Em caso de íleo CT, NAAT ou GDH EIA
SHEA/IDSA (2017)	GDH mais toxina A/B; OU GDH mais toxina A/B, arbitrado pelo NAAT OU NAAT mais toxina; OU NAAT sozinho.
WSES (20219)	EIA para toxina A/B seguido NAAT OU EIA para GDH seguido de EIA para toxina A/B.
AMG (2019)	GDH ou NAAT-PCR, se resultado positivo confirmar com EIA para toxina A/B OU GDH, seguido de Toxina, confirmado pelo NAAT. Em caso de íleo NAAT-PCR.
Diretriz espanhola (2020)	EIA GDH seguido por NAAT com ou sem EIA toxina A/B.
Diretriz sul-africana (2020)	GDH mais EIA de toxina A/B (para amostras negativas para toxina e GDH positivas seguido por NAAT; OU NAAT seguido de toxina A/B para amostras NAAT-positivas.
Diretriz argentina (2020)	GDH seguido ou simultaneamente com a detecção de toxinas A/B, resultados discordantes, realizar cultura ou NAAT.
ACG (2021)	NAAT ou GDH, seguido de EIA para a toxina A/B.

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Legenda: **ARHAI**- Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection; **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **ACG**- American College of Gastroenterology; **Consenso chilena** é formada pelas sociedades é Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; **Diretriz sul africana** é formada sociedades South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones;

EIA-Imunoenzimático; **GDH**-Glutamato Desidrogenase; **NAAT**- teste amplificação de ácido nucleicos; **PCR**-Reação em cadeia da polimerase; **CT**-Cultura toxigênica.

As diretrizes concordam que não existe um único teste que sozinho seja capaz de detectar com especificidade e sensibilidade a ICD. Para isso, as diretrizes avaliam que o diagnóstico laboratorial deve ser associado a sinais e sintomas clínicos em combinação com exames laboratoriais.

4.2 CLÍNICO-TERAPÊUTICO

Dos 17 documentos encontrados, 12 oferecem recomendações, das quais foi analisada a classificação de gravidade, os critérios de gravidade, e as principais intervenções farmacológicas.

Observou-se que o tratamento nas diretrizes é indicado pela primeira ocorrência, recorrência e múltiplas recorrências. A primeira ocorrência é estratificada em níveis de gravidade pelas diretrizes.

As diretrizes relatam sobre a dificuldade em estratificar os níveis de gravidade, a maior parte das diretrizes, utiliza três níveis, a nomenclatura pode ser: Leve-moderado ou não grave, para um primeiro nível; grave, para um segundo nível e grave complicado ou fulminante, para um terceiro nível. Apenas o NICE (2021) utiliza quatro níveis de gravidade para classificar a ICD: leve, moderado, grave e risco de vida.

Os casos considerados como não grave/leve foram considerados aqueles que não tem critérios para a gravidade, já a complicado/ fulminante aqueles que além dos critérios para grave incluem os critérios para complicado/fulminante.

E diferente das outras sociedades, a diretriz espanhola⁶ (2020) não classifica a gravidade, porém, utiliza um esquema de pontuação que considera alto risco de recorrência e baixo risco de recorrência para um primeiro episódio ou chance de nova recorrência.

Os parâmetros utilizados pelas diretrizes como critérios para classificar a gravidade podem incluir sinais e sintomas clínicos, alterações laboratoriais e de imagem. No **Quadro 3** foram demonstrados os parâmetros apontados pelas diretrizes e classificados conforme cada diretriz.

⁶ Diretriz espanhola é composta pelas sociedades Spanish Society of Chemotherapy, Spanish Society of Internal Medicine and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation

Quadro 3- Critérios de classificação para a gravidade

(continua)

Diretrizes	Consenso chileno (2016)	ASID (2016)	AMG (2019)	WSES (2019)	GREAT (2020)	Diretriz Sul-africana (2020)	Diretriz argentina (2020)	IDSA/SHEA (2021)	ACG (2021)	NICE (2021)	ESCMID (2021)
Exame físico/Outros											
Temperatura corporal >38,5°C		G	F	G	G		G			G	G
Idade > 65 anos	G				G						
Dor abdominal			G				G				
Instabilidade hemodinâmica		G									
Hipotensão	F		F		F	F	F	F	F	R	F
Alteração do estado mental	F		F								
Choque séptico				F	F		F	F	F		
Imunossupressão	G										
Falência de órgãos					F		F				
Internação em unidade de terapia intensiva	F		F		G		F				
Peritonite ou Perfuração colônica		G		F	F		F		F		F
Íleo paralítico*	F	G/F	F	F	F	F	F	F	F	R	F
Megacólón toxico*	F	G/F	F	F	F	F	F	F	F	R	F
Distensão do intestino grosso		G	F				F				G
Espessamento da parede do colón		G					F				G
Acúmulo de gordura pericolônica		G					F				
Ascite inexplicável		G					F				

Diretrizes	Consenso chileno (2016)	ASID (2016)	AMG (2019)	WSES (2019)	GREAT (2020)	Diretriz Sul-africana (2020)	Diretriz argentina (2020)	IDSA/SHEA (2021)	ACG (2021)	NICE (2021)	ESCMID (2021)
Colite pseudomembranosa		G			G		F				
Imunossupressão	G										
Exames laboratoriais											
Albumina < 2,5- 3 g/dL	G	G	G	G	G		G				
Leucócitos ≥ 15x10 ⁹ /L*	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
Creatinina > 1,3-1,5 mg/dL ou > 50% acima da linha de base	G	G		G	G	G	G	G	G	G	G
Lactato sérico > 2,2 mmol/L	F	G	F				G				F
Leucócitos ≥ 35x10 ⁹ /L			F								

Fonte: Elaborado pela autora

*: Foi utilizado como parâmetro por todas as diretrizes analisadas

Legenda: **G**- gravidade Grave; **F**- gravidade Complicado/Fulminante; **R**- Risco de vida

ASID- Australasian Society of Infectious Diseases; **AMG**- Asociación Mexicana de Gastroenterología; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial Genes Use in Taiwan; **IDSA/SHEA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **ACG** - American College of Gastroenterology; **ESCMID**- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **Diretriz chilena** é formada pelas sociedades é Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; **Diretriz sul africana** é formada sociedades South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones.

Considerando o número de evacuações o NICE (2021) avalia, que para casos leves podem apresentar menos de três evacuações ao dia e casos moderados três a cinco vezes e que o número de evacuações não é confiável em casos graves. Para a Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) (2020), *Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan* (GREAT) (2021) e a diretriz espanhola⁷ (2020) mais de 10 evacuações em um dia seria indicativo de ICD grave. A AMG (2019) ressalta que exames de imagens como sigmodoscopia podem revelar regiões irregulares ou difusas, e a colonoscopia pode apresentar placas amarelas, em casos de ICD grave e cita um sistema de pontuação para estratificar a gravidade baseada em preditores clínicos.

A antibioticoterapia é a forma mais recomendada pelas diretrizes para o tratamento e é direcionada de acordo com a gravidade estabelecida para o primeiro episódio ou recorrência. A interrupção da antibioticoterapia desencadeante da ICD é fortemente encorajada pelas diretrizes, a ESCMID (2021) recomenda em casos de ICD não grave uma postura de esperar 48 horas após a interrupção da antibioticoterapia desencadeante, e observar a resposta clínica do paciente.

O uso da terapia empírica é apoiado pela IDSA/SHEA (2021) que recomenda que caso haja um atraso de maior que 48 horas no diagnóstico a antibioticoterapia deve ser iniciada, principalmente em pacientes com ICD fulminante.

Em casos de ICD não grave/leve, o metronidazol é recomendado como primeira opção apenas pela diretriz chilena⁸ (2016), WSES (2019) e a GREAT (2020), para as demais seu uso deve ser restrito em casos quando outra terapia não estiver disponível, as demais diretrizes recomendaram vancomicina ou fidaxomicina. A IDSA/SHEA (2021) e a ESCMID (2021) recomendam a fidaxomicina como primeira opção.

A ESCMID (2021) avalia que casos de alto risco de recorrência deve se considerar o uso de fidaxomicina em dose estendida na dosagem, de 200 mg duas vezes ao dia nos dias um a cinco e 200 mg duas vezes ao dia em dias alternados nos

⁷ Diretriz espanhola Diretriz espanhola é composta pelas sociedades Spanish Society of Chemotherapy, Spanish Society of Internal Medicine and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation.

⁸ Consenso chileno é composta pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas.

dias sete ao dia vinte e cinco, considerar em especial em pacientes idosos, o uso de bezlotoxumabe deve ser avaliado, quando a fidaxomicina não estiver viável ou disponível, esse deve ser administrado juntamente com ao tratamento padrão de tratamento oral.

A AMG (2019) cita que em casos que a terapia com metronidazol oral não for possível esse pode ser administrado por via endovenosa, segundo a diretriz argentina⁹ (2020) caso a terapia oral não for possível deve se associar metronidazol endovenoso com vancomicina intracolônica ou por sonda nasogástrica. A ACG (2021) avalia que o uso da fidaxomicina em um primeiro episódio pode ser vantajoso devido aos baixos índices de recorrências.

No **Quadro 4** apresenta as intervenções farmacológicas indicadas por cada diretriz para os casos de ICD não grave/ leve.

⁹ Diretriz espanhola é composta pelas sociedades Spanish Society of Chemotherapy, Spanish Society of Internal Medicine and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation.

Quadro 4 - Intervenções Farmacológicas - ICD não grave / leve-moderado

Diretrizes	Intervenções Farmacológicas
Consenso chileno (2016)	Metronidazol via oral 500mg três vezes ao dia por 10 a 14 dias, sem resposta clínica mudar para vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias.
ASID (2016)	Metronidazol via oral 400 mg três vezes ao dia por 10 dias em caso refratário vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias.
AMG (2019)	Vancomicina via oral na dose de 125 mg quatro vezes ao dia, se não tiver acesso a vancomicina fazer metronidazol via oral 500 mg três vezes ao dia durante 10 dias.
WSES (2019)	Metronidazol via oral 500 mg três vezes ao dia por 10 dias, caso não responder ao tratamento usar vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias.
GREAT (2020)	1° Metronidazol via oral 500 mg três vezes ao dia por 10 dias; 2° Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias.
Diretriz Sul Africana (2020)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias. Quando não disponível vancomicina e fidaxomicina pode-se usar metronidazol via oral 500 três vezes ao dia 10 dias.
Diretriz argentina (2020)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias em cenários de difícil acesso à vancomicina utilizar metronidazol via oral 500 mg três ao dia por 10 dias.
IDSA/SHEA (2021)	1°Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias; 2° vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias. Alternativamente: Metronidazol via oral 500 mg três vezes ao dia por 10 a 14 dias.
ACG (2021)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias, em pacientes de baixo risco metronidazol via oral 500 mg três vezes ao dia por 10 dias.
ESCMID (2021)	1°Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias; 2°vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias Alternativamente: Metronidazol via oral 500mg três vezes ao dia por 10 dias, em caso de recorrência considerar fidaxomicina estendida.

Fonte: elaborado pela autora

Legenda: **Consenso chileno** é formada pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; **ASID**- Australasian Society of Infectious Diseases; **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan; **Diretriz sul africana** é formada pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diaeases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones; **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **ACG**- American College of Gastroenterology; **ESCMID**- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

As recomendações de intervenções farmacológicas em casos graves podem incluir o uso de vancomicina, fidaxomicina, teicoplanina e tigeciclina.

Na falta de resposta clínica o consenso chileno¹⁰ recomenda um aumento na dosagem de vancomicina, essa dosagem pode chegar a 500 mg de vancomicina. A AMG (2021) indica um tempo maior (14 dias) de tratamento com vancomicina se não houver resposta clínica, e que a vancomicina na apresentação endovenosa for usada para o tratamento oral, essa deve ser diluída em 10 ml de água destilada ao invés de solução salina devida a estabilidade maior e pode ser consumido com suco de maçã ou pera para melhorar a tolerância oral. A WSES (2019) recomenda que em casos de intolerância oral à vancomicina pode ser administrada por enema de retenção e pacientes com maior risco de recorrência devem utilizar a fidaxomicina.

As recomendações feitas pelo NICE (2021) são utilizadas para os casos leve, moderado e grave e inclui uma recomendação em caso de falha do tratamento de primeira e segunda linha e para recaídas, classificando como a volta dos sintomas dentro de doze semanas.

De acordo com a IDSA/SHEA (2021) a fidaxomicina produz melhores resultados custo-efetivo, diminuindo a probabilidade de recorrência e alcançado resposta clínica sustentada por isso a considera como primeira linha de tratamento.

Já GREAT (2020) inclui uma recomendação sobre a teicoplanina, baseado em um único estudo que comparou o uso da vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia e teicoplanina 100-200 mg duas vezes ao dia, que apresentou uma taxa de recorrência baixa e cura clínica alta em relação a vancomicina (POPOVIC *et al.*, 2018). A ASID (2016) faz uma recomendação para casos graves e refratários, sugerindo a tigeciclina em casos que a vancomicina oral e a terapia combinada falharem.

O **Quadro 5** apresenta as intervenções farmacológicas propostas por cada diretriz para os casos de ICD grave.

¹⁰ Consenso chileno é composta pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas.

Quadro 5 - Intervenções farmacológicas - ICD Grave

Diretrizes	Intervenções Farmacológicas
Consenso chileno (2016)	Vancomicina via oral 125mg via quatro vezes ao dia por 10 dias, sem resposta clínica aumentar para 250-500mg via oral quatro vezes ao dia.
ASID (2016)	1° Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias; 2° Metronidazol intravenoso 500 mg três vezes ao dia associado a vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia via sonda nasogástrica com ou sem vancomicina 500 mg a cada seis, oito horas via enemas em CDI refratário ou quando incapaz de tolerar terapia oral; 3° Fidaxomicina 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias OU 3° Tigeciclina via intravenosa 50 mg duas vezes ao dia por 14 dias se a terapia oral não for possível.
AMG (2019)	Vancomicina via oral 125 a 250 mg quatro vezes ao dia por 10 a 14 dias, dependendo da resposta clínica do paciente.
WSES (2019)	Vancomicina via oral 125 mg quatro 4 vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias.
GREAT (2020)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias OU Teicoplanina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias.
Diretriz sul-africana (2020)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias.
Diretriz argentina (2020)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias.
IDSA/SHEA (2021)	1° Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias; 2° Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias.
ACG (2021)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina oral 200mg 2 vezes ao dia por 10 dias
NICE (2021)	1° Vancomicina via oral 125 mg I quatro vezes ao dia por 10 dias; 2° Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias; 3° Vancomicina via oral 500 mg quatro vezes ao dia por 10 dias com ou sem Metronidazol via intravenosa 500 mg três vezes ao dia por 10 dias, em caso de recaída usar fidaxomicina 200 mg por via oral 2 vezes ao dia por 10 dias
ESCMID (2021)	Vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU fidaxomicina 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias. Pode adicionar tigeciclina 50mg endovenosa duas vezes ao dia OU metronidazol intravenoso 500 mg três ao dia.

Fonte: elaborado pela autora

Legenda: **Consenso chileno** é formada pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; **ASID**- Australasian Society of Infectious Diseases **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan; **Diretriz sul africana** é formada pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diaeases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones; **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **ACG**- American College of Gastroenterology; **NICE**- National Institute for Clinical Excellence.

Nos casos de ICD complicado/ fulminante as recomendações podem incluir vancomicina, metronidazol endovenoso, fidaxomicina e tigeciclina.

Dosagens de vancomicina diferentes de vancomicina podem ser ou não associada ao metronidazol endovenoso. As diretrizes recomendam que caso a administração de vancomicina não possa ser feita por via oral, pode ser feita por enema, via sonda nasogástrica, intraluminal, o consenso chileno¹¹ ainda cita ileostomia e colostomia como vias possíveis de administração.

As dosagens de vancomicina apresentadas pelas diretrizes podem ser amplas como a GREAT (2020) que recomenda uma dosagem de 125 mg-500mg, ou o consenso chileno (2016) e a AMG (2019), considera uma dosagem mais estreita que vai de 250 a 500 mg de vancomicina, a ESCMID (2021) é a única a considerar 125 mg, as demais diretrizes recomendam uma dosagem de 500 mg de vancomicina. A ACG (2021) avalia que a dose de vancomicina deve ser diminuída para 125 mg, a partir da melhora clínica e se estender por mais 10 dias, caso não haja resposta adequada o caso deve ser reavaliado pela equipe.

O uso de tigeciclina foi recomendado pela ESCMID (2021), em casos em que a terapia oral não for possível, a associação com tigeciclina é recomendada em casos de ICD refratária, à administração da fidaxomicina pode ser feita por via intraluminal. A combinação de tigeciclina também é citada pela diretriz da argentina¹², após falha em três dias de tratamento. A recomendação do NICE (2021) é referente a gravida de risco de vida.

No **Quadro 6** mostra as intervenções farmacológicas propostas por cada diretriz.

¹¹ Consenso chileno é formado pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas

¹² Diretriz argentina é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones

Quadro 6 - Intervenções farmacológicas- ICD complicado/Fulminante

Diretriz	Intervenção Farmacológica
Consenso chileno (2016)	Vancomicina via oral 250mg ou 500mg quatro vezes ao dia associada a metronidazol via intravenoso 500mg três vezes ao dia. Em caso de íleo associar vancomicina 500 mg em 100 ml de soro fisiológico via enema três ou quatro vezes ao dia.
AMG (2019)	Vancomicina via oral na dose de 250 a 500 mg quatro vezes ao dia combinado com metronidazol intravenoso 500 mg três vezes ao dia, em caso de íleo adicionar vancomicina 500 mg via retal a cada seis horas.
GREAT (2020)	Vancomicina via oral 125–500 mg quatro vezes ao dia mais metronidazol via intravenosa 500 mg três vezes ao dia. Em caso de íleo Vancomicina 125-500 mg quatro vezes ao dia por via oral mais vancomicina 0,25-1 g duas ou quatro vezes ao dia por reto.
Diretriz Sul africana (2020)	Vancomicina via oral 500 mg quatro vezes ao dia. Se houver íleo, adicionar vancomicina retal 500 mg quatro vezes ao dia como enema de retenção e metronidazol intravenoso 500 mg três vezes ao dia.
Diretriz argentina (2020)	Vancomicina via oral 500 mg quatro vezes ao dia associado metronidazol intravenosa 500 mg três vezes ao dia. Em caso de íleo ou intolerância oral, administrar por sonda nasogástrica ou através de enemas de retenção vancomicina 500 mg diluída em 100 ml de soro fisiológico 0,9%, fechando a sonda por 30 minutos quatro vezes ao dia durante 10 dias.
IDSA/SHEA (2021)	Vancomicina via oral 500 mg quatro vezes ao dia associar metronidazol intravenoso 500 mg três vezes ao dia, se íleo adicionar vancomicina 500 mg por reto quatro vezes ao dia.
ACG (2021)	Vancomicina via oral 500 mg quatro vezes ao dia nas primeiras 48-72 horas, pode-se adicionar metronidazol intravenoso 500mg três ao dia, em caso de íleo associar enema de vancomicina 500mg quatro vezes ao dia.
NICE (2021) *	Vancomicina via oral 500 mg quatro vezes associada com Metronidazol intravenoso 500 mg três vezes ao dia por 10 dias.
ESCMID (2021)	Vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU fidaxomicina 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias. Pode adicionar tigeciclina 50mg endovenosa duas vezes ao dia (dose de ataque de 100 mg) em caso de ICD refratário.

Fonte: elaborado pela autora

*: recomendação para a gravidade de risco de vida

Legenda: **Consenso chileno** é formada pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan; **Diretriz sul africana** é formada pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones; **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **ACG**- American College of Gastroenterology; **NICE**- National Institute for Clinical Excellence.

A diretriz espanhola¹³ têm seu tratamento focada na chance de recorrência e indica para casos de baixo risco recorrência um curso com vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias e para paciente com alto risco de recorrência vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias, associada ao bezlotoxumabe 10 mg/kg IV ou fidaxomicina 200 mg por 10 dias associada ou não ao bezlotoxumabe 10 mg/kg IV.

Após a resolução dos sintomas num primeiro episódio, o reaparecimento deles em um determinado tempo é caracterizado como recorrência pelas diretrizes, o tempo de reaparecimento pode variar entre as diretrizes. O NICE (2021) não mantém uma concordância quanto ao tempo, mas estipula que deva ser entre 12 semanas, e a diretriz sul-africana¹⁴ coloca que pode ocorrer entre 2-8 semanas ou até 3 meses após o tratamento, as demais diretrizes concordam com o tempo de 8 semanas.

Para os casos de primeira recorrência as diretrizes recomendam o uso de vancomicina ou fidaxomicina.

A maior parte das diretrizes recomendaram adaptar o tratamento de acordo com tratamento feito no primeiro episódio. Outras diretrizes optaram por recomendar diferentes regimes de vancomicina. A GREAT (2020) adequou seu tratamento para casos que apresentem uma maior chance de recorrências. Um curso de 14 dias de vancomicina foi recomendado pela WSES (2019).

O uso do bezlotuxamabe é indicado pelas diretrizes da ESCMID (2021) e a IDSA/SHEA (2021), para a ESCMID seu uso deve ser somente se o primeiro episódio foi tratado com fidaxomicina, já para a ISDA/SHEA é um adjuvante ao tratamento, seu uso em ambos os casos deve estar associado com um antibiótico de padrão de atendimento (SoC).

O **Quadro 7** mostra as intervenções farmacológicas recomendadas por cada diretriz.

¹³ Diretriz espanhola é composta pelas sociedades Spanish Society of Chemotherapy, Spanish Society of Internal Medicine and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation

¹⁴ Diretriz sul africana é composta pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society

Quadro 7- Intervenções farmacológicas - ICD Primeira recorrência

Diretriz	Intervenções Farmacológicas
Consenso chileno (2016)	Mesmo antimicrobiano e mesmo período usado no episódio inicial, avaliando a gravidade da recorrência.
ASID (2016)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias
AMG (2019)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia, se o antibiótico inicial for metronidazol. Se o tratamento inicial foi com vancomicina, repetir o mesmo tratamento, seguido de esquema com doses decrescentes e pulsos ao final.
WSES (2019)	Vancomicina oral (especialmente se o metronidazol foi usado para o primeiro episódio) 125 mg quatro vezes ao dia por 14 dias OU fidaxomicina oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias.
GREAT (2020)	Vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia por via oral por 10 dias OU fidaxomicina 200 mg duas vezes ao dia por via oral por 10 dias OU teicoplanina 100-200 mg duas vezes ao dia por via oral por 10 dias. Regime estendido de vancomicina oral e fidaxomicina oral são indicados para pacientes em maior risco de recorrências subsequentes.
Diretriz sul africana (2020)	Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia 10 dias (se vancomicina foi usada no primeiro episódio) OU Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias (se metronidazol foi usado no primeiro episódio) OU regime pulsado e cônico prolongado de vancomicina (se um regime padrão de vancomicina foi usado para o episódio inicial).
Diretriz argentina (2020)	Metronidazol via oral 500 mg três vezes ao dia por 10 dias OU Vancomicina via oral 500 mg quatro vezes ao dia por 10 dias. Se o primeiro episódio foi tratado com metronidazol, tratar com vancomicina 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias. Se o primeiro tratamento foi com vancomicina, tratar com vancomicina com estratégia de redução gradual.
IDSA/SHEA (2021)	1° Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 ou regime estendido, alternativamente usar vancomicina em regime cônico e pulsado, se o metronidazol foi utilizado no primeiro episódio usar vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias.
ACG (2021)	Vancomicina redução gradual/pulsada após curso inicial de fidaxomicina, vancomicina ou metronidazol. Fidaxomicina via oral 200 mg duas ao dia por 10 dias após um curso inicial de vancomicina ou metronidazol.
NICE (2021)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias OU Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias.
ESCMID (2021)	Se o episódio inicial foi tratado com vancomicina ou metronidazol tratar com fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias. Vancomicina em redução gradual ou em pulso, quando fidaxomicina não estiver disponível.

Fonte: elaborado pela autora

Legenda: **Consenso chileno** é formada pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; ; **ASID**- Australasian Society of Infectious Diseases **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan; **Diretriz sul africana** é formada pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones; **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **ACG**- American College of Gastroenterology; **NICE**- National Institute for Clinical Excellence **ESCMID**- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Os casos de recorrências múltiplas, podem incluir recomendações com vancomicina, fidaxomicina, rifaximina e teicoplanina.

Em populações de alto risco de recaída a ASID (2016) indica o uso da fidaxomicina, a rifaximina só é indicada se todas as outras opções falharem. A IDSA/SHEA (2021) e a ESCMID (2021) recomendam o uso do bezlotuxumab sempre associado ao antibiótico padrão de atendimento.

A diretriz argentina¹⁵ recomenda uma estratégia de pulsos de vancomicina que pode ser de 125 - 500 mg a cada dois ou três dias por pelo menos três semanas. A ASID (2016) e a WSES (2019) recomendam um regime especial de vancomicina, porém não indicam como seria.

O tratamento da diretriz espanhola¹⁶ que é baseado na chance de recorrência recomenda o uso do bezlotuxumabe em associação com vancomicina em dose gradual ou a fidaxomicina com pulso estendido, tanto para o tratamento da primeira recorrência quanto para as recorrências posteriores.

A diretriz da ACG (2021) faz uma recomendação específica para o uso da vancomicina como uma estratégia de prevenção para recorrências subsequentes a profilaxia com vancomicina (OVP) pode ser feita com 125 mg uma vez ao dia por no mínimo oito semanas, para tratamento crônico 125 mg uma vez ao dia podendo aumentar para duas ou três vezes ao dia.

Para a ESCMID (2021) a profilaxia com antibióticos anti-ICD deve ser restrita a um grupo muito selecionado de pacientes com múltiplas recorrências.

O **Quadro 8** contempla todas as intervenções recomendadas pelas diretrizes e as diretrizes que os recomendam.

¹⁵ Diretriz argentina é composta Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones.

¹⁶ Diretriz espanhola é composta pelas sociedades Spanish Society of Chemotherapy, Spanish Society of Internal Medicine and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation.

Quadro 8 - Intervenções farmacológicas ICD múltiplas recorrências

Diretriz	Intervenções farmacológicas
Consenso chileno (2016)	Vancomicina em doses decrescentes ou em pulsos para a segunda recorrência, terceira recorrência vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia seguida de rifaximina via oral 400 mg três vezes ao dia por 28 dias.
ASID (2016)	Vancomicina oral com redução gradual OU fidaxomicina 200 mg duas vezes ao dia na segunda ou subsequente recorrência OU um regime “caçador de rifaximina.
AMG (2019)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 a 14 dias, seguido de esquema com doses decrescentes e pulsos ao final OU vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 a 14 dias, seguida de rifaximina via oral 400 mg 3 vezes ao dia por 20 dias OU fidaxomicina via oral 200 mg 2 vezes ao dia por 10 dias.
WSES (2019)	Vancomicina oral usando um regime cônico e pulsado.
GREAT (2020)	Regime estendido de vancomicina via oral se o regime prolongado de vancomicina não tiver sido usado OU Esquema estendido de fidaxomicina se o esquema estendido de fidaxomicina não tiver sido usado OU teicoplanina via oral 100-200 mg duas vezes ao dia por 10-14 dias.
Diretriz sul africana (2020)	Fidaxomicina via oral 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias OU regime de vancomicina oral pulsado e cônico prolongado.
Diretriz argentina (2020)	Vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias seguido por um regime de pulsos de vancomicina OU um regime de vancomicina via oral com uma estratégia de redução gradual.
IDSA/SHEA (2021)	Fidaxomicina via oral em regime de pulso estendido OU regime 200 mg por via oral duas vezes ao dia por 10 dias OU vancomicina em regime cônico e pulsado OU vancomicina via oral 125 mg quatro vezes ao dia por 10 dias seguido de rifaximina 400 mg três vezes ao dia por 20 dias.
ESCMID (2021)	Vancomicina em redução gradual ou em pulso; Antibiótico padrão de atendimento associado ao bezlotoxumab.

Fonte: elaborado pela autora

Legenda: **Consenso chileno** é formada pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan; **Diretriz sul africana** é formada pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones; **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **ACG**- American College of Gastroenterology; **NICE**- National Institute for Clinical Excellence, **ESCMID**- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Para todas as diretrizes a descontinuação do antibiótico instigante pode ser uma medida de tratamento, a ESCMID (2021) recomenda que em casos não grave, após a cessação da antibioticoterapia observar por 48 horas antes de iniciar o tratamento.

No **Quadro 9** são apresentados os regimes de estratégias de dose apresentados pelas diretrizes, apesar da ASID (2016), a WSES (2019) e a ACG (2021) recomendarem um regime de estratégia de dose não fazem menção a nenhum esquema de dose na diretriz.

Quadro 9 - Esquemas de regimes de vancomicina para recorrência de ICD

Esquemas de vancomicina		Diretrizes
Dose decrescente e pulsos- via oral	125 mg duas vezes ao dia por uma semana, seguido de 125 mg uma vez ao dia por uma semana e depois 125 mg a cada dois ou três dias por oito semanas	AMG (2019)
Dose estendida – via oral	125 mg quatro vezes ao dia por 14 dias, depois 125 mg duas vezes ao dia por sete dias, seguido de 125 mg uma vez ao dia por sete dias, depois 125 mg todos os dias por sete dias, e 125 mg a cada três dias por 7-21 dias (um total de 6–8 semanas)	GREAT (2020)
Pulsado e cônico – via oral	125 mg quatro vezes ao dia por 10 a 14 dias, 125 mg duas vezes ao dia por sete dias, 125 mg uma vez ao dia por sete dias e 125 mg depois a cada dois a três dias por duas a oito semanas	Diretriz sul-africana (2020) e IDSA/SHEA (2021)
Gradual- via oral	125 mg quatro vezes ao dia por 14 dias, seguido de 125 mg duas vezes ao dia por sete dias; depois 125 mg uma vez ao dia por sete dias; em seguida, vancomicina 125 mg em dias alternados por sete dias e, finalmente, 125 mg a cada três dias por sete dias, até completar seis semanas	Diretriz argentina (2020) e ESCMID (2021)
Dose decrescente e em pulso-via oral	125 mg quatro vezes ao dia por 14 dias, seguido de 125 mg duas vezes ao dia por sete dias, depois 125 mg uma vez ao dia por 7 dias, seguido de 125 mg a cada dois dias (4 doses), depois 125 mg a cada três dias (5 doses)	Diretriz chilena (2016)

Fonte: elaborado pela autora

Legenda: **Consenso chileno** é formada pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas; **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan; **Diretriz sul africana** é formada pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones; **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **ESCMID**- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Outras abordagens não farmacológicas apontadas pelas diretrizes incluem principalmente o transplante de microbiota fecal (TMF), e a cirurgia, porém não há uma concordância quanto ao momento ideal de realizar ambos. Para a diretriz sul-

africana (2020)¹⁷ a TMF deve ser realizada após o terceiro episódio de recorrência, já o NICE (20221) recomenda analisar a TMF quando a segunda recorrência surgir. O uso da cirurgia como última medida é indicada pelas diretrizes principalmente em casos de ICD complicado, com agravantes como perfuração do cólon e colite fulminante, técnicas como ressecção do cólon, desvio de ileostomia em alça com lavagem colônicas são estratégias recomendadas pelas diretrizes.

4.3 PREVENÇÃO/PROFILAXIA

Dos 17 documentos encontrados, 10 abordam sobre o manuseio com pacientes *C.difficile* positivo, em aspectos que abrangem a instituição, profissionais da saúde e métodos preventivos para contaminação generalizada e demais recomendações.

A diretriz da ESCMID (2018) é focada exclusivamente na prevenção, com foco em ambientes de cuidados agudos, a ASID (2016) faz apenas ponderações sobre a prevenção, e a ACG (2021) faz uma breve referência sobre a prevenção em outras diretrizes.

Os princípios apontados pela ASID (2016) para a prevenção incluem a cessação de antibioticoterapia desencadeante, higienização das mãos com água e sabão ou fricções a base de álcool, evitar a utilização de agentes antimotilidade e terapia supressora de ácido, isolamento do paciente, programas de administração de antimicrobianos. Para a IDSA/SHEA (2018) apesar de não ter correlação com a ICD o uso de inibidores de bomba de prótons deve ser desencorajado.

A higienização das mãos é recomendada por todas as diretrizes antes e após o contato com o paciente pode ser com água e sabão ou produto a base de álcool, a IDSA/SHEA (2017) e a ESCMID (2018), recomendam produtos à base de álcool sejam utilizados em ambientes endêmicos e a diretriz argentina¹⁸ (2020) concorda, porém também recomenda que se pode utilizar a lavagem com água e sabão.

¹⁷ Diretriz sul africana é composta pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diseases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society.

¹⁸ Diretriz argentina é composta pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones.

Em relação a limpeza do ambiente a ESCMID (2018) recomenda que a limpeza sem toque pode ser benéfica em ambientes de surto ou endêmicos. Os agentes esporicidas também foram recomendados pela IDSA/SHEA (2017) para a desinfecção de materiais não descartáveis, tais como termômetro, estetoscópio. A solução clorada recomendada pelo consenso chileno¹⁹ (2016), precisa ser preparada todo dia pela farmácia para garantir a qualidade do produto.

O isolamento de contato e a precaução de contato, o uso de quartos privativos com banheiro exclusivo, juntamente com a utilização de luvas e aventais descartáveis são estratégias recomendadas por todas as diretrizes. A IDSA/SHEA (2017) recomenda que pacientes em suspeita de ICD também sejam mantidos em precaução de contato para aguardar o resultado e ressalta a importância de caso isolamento de coorte ocorra não isolar pacientes com organismos multirresistentes. Segundo a ESCMID (2017) as instituições podem optar por medidas de vigilância rigorosas e estratégias de prevenção.

O uso de probióticos e prebióticos são abordados nas diretrizes, o consenso chileno¹⁹ (2016) recomenda o uso de probióticos em prevenção primária, para a WSES (2019) seu uso pode ser feito em períodos de alto risco, mas nunca para pacientes imunocomprometidos. Para a AMG (2019), o uso de probióticos está limitado a algumas cepas probióticas que demonstram eficácia na prevenção da recorrência.

Programas de implementação de otimização e educação na prescrição de antibióticos são fortemente recomendados pelas diretrizes.

O **Quadro 10** inclui as recomendações das diretrizes em relação a três aspectos que são higienização das mãos, limpeza do ambiente, duração da precaução de contato e uso de materiais descartáveis.

¹⁹ Consenso chileno é composto pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas.

Quadro 10 – Aspectos da prevenção/ profilaxia

Diretrizes/ aspectos da prevenção	PHE (2013)	Consenso chileno (2016)	IDSA/SHEA (2017)	ESCMID (2018)	WSES (2019)	AMG (209)	Diretriz sul africana (2020)	Diretriz argentina (2020)
Higienizaçã o das mãos	Lavar com água e sabão	Lavar com água e sabão	Ambientes endêmicos produtos à base de álcool e ambientes hiper endêmicos usar água e sabão	Ambientes de surto lavar com água e sabão. Ambientes endêmicos produtos à base de álcool	Lavar com água e sabão	Lavar com água e sabão	Lavar com água e sabão e água corrente na falta de água corrente usar álcool gel	Ambiente de surto e hiperendêmicos usar água e sabão. Ambientes endêmicos água e sabão ou produtos à base de álcool
Limpeza do ambiente		Usar produtos clorados de alta concentração ou peróxido de hidrogênio.	Usar agente esporicida	Ambientes de surto e endêmicos usar agente esporicida na desinfecção diária e terminal	Hipoclorito de sódio ou produto esporicida	Usar agente esporicida	Usar agente esporicida	Desinfecção diária e terminal com produtos clorados.
Duração da precaução		Permanecer até 48 horas após a resolução da diarreia	Por pelo menos 48 horas após a resolução da diarreia	A critério da instituição	Até 48 horas após a resolução da diarreia	Até 48 horas após a resolução da diarreia	Até 48 horas após a resolução da diarreia	Até 48 horas após a resolução da diarreia

Fonte: elaborado pela autora

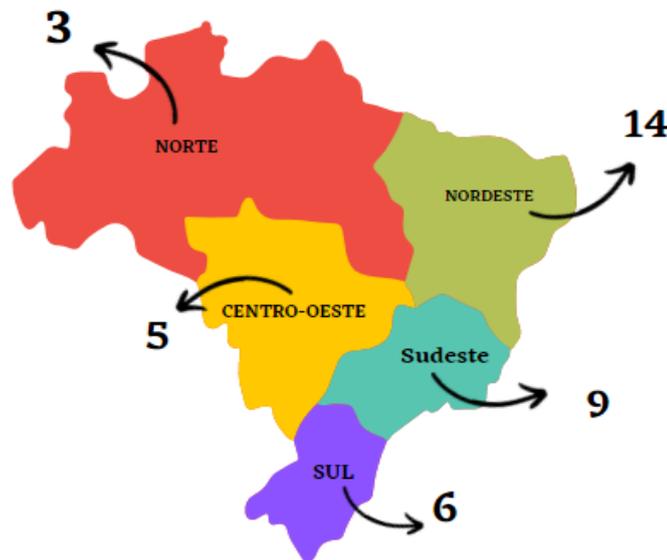
Legenda: **PHE**- Public Health England; **Consenso chileno** é formada pelas Sociedade Chilena de Gastroenterologia e Sociedade Chilena de Doenças Infecciosas **SHEA/IDSA**- Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America; **WSES**- World Society of Emergency Surgery; **AMG** - Asociación Mexicana de Gastroenterología; **ACG**- American College of Gastroenterology; **ESCMID**- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; **GREAT**- Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial gentes use in Taiwan; **Diretriz sul africana** é formada pelas South African Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases Society of South Africa, Southern African Society of Paediatric Infectious Diaeases, South African Antimicrobial Stewardship Programme, Infection Control Society of Southern Africa, National Institute of Communicable Diseases and South African Gastroenterology Society; **Diretriz argentina** é formada pelas Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica y Asociación de Enfermeros em Control de Infecciones.

4.4 Hospitais universitários

Tendo em vista toda a análise das diretrizes, foi buscado uma perspectiva do Brasil e para isso utilizou-se de referência os hospitais universitários

A busca por hospitais universitários brasileiros resultou em 37 hospitais, o nome de cada hospital não será divulgado nem dados que possam revelar suas identidades, o número de hospitais encontrados por região do Brasil está demonstrado na figura 3:

Figura 3: Números de hospitais universitários identificados por região do Brasil



Número de hospitais universitários identificados por região do Brasil

Fonte: Autora (2022)

Dos 37 hospitais identificados, 11 não responderam aos e-mails, ou esses e-mails foram redirecionados para outros setores que não responderam.

Dos 26 hospitais que responderam ao e-mail, 23 hospitais relataram que não possuem protocolo específico para ICD, desses:

- Três relataram que o protocolo está em fase de construção ou conclusão;
- Treze relataram apenas que não possui protocolo;
- Um relatou que não trata doenças infecciosas;

- Um que não possui normativa específica sobre manejo da ICD e nem kits de teste para confirmação laboratorial;
- Um relatou que entra em contato com a infectologista para recomendações;
- Um relatou não possuir protocolo específico, apenas seguir recomendações da SCIH, porém possui recomendações para prevenção e controle da ICD;
- Um relatou que realiza tratamento empírico;
- Um não possui protocolo e nem tratamento;
- Um possui apenas um protocolo de isolamento.

Foram encontrados quatro protocolos institucionais para a ICD, sendo que dois foram obtidos através do contato pelo e-mail, e dois em busca no google, esses últimos foram enviados e-mail para as instituições para confirmação da autoria e verificação de atualização, porém apenas um confirmou a autoria e descartou atualização do documento e o outro hospital não houve retorno do contato, por esse motivo ele foi descartado, sendo assim restaram três protocolos institucionais de hospitais universitários do Brasil.

Para os três estudos selecionados foram retiradas as seguintes informações: data da última revisão, diagnóstico, tratamento e prevenção. Os hospitais serão identificados por número 1, 2 e 3 de acordo com ordem cronológica de edição dos protocolos, mesma ordem que será usada para os resultados subsequentes. A data da última revisão de cada estudo consta no **Quadro 11**:

Quadro 11 - Data da última atualização dos protocolos institucionais

Número da instituição	Mês e ano da última atualização
1	08/2013
2	08/2020
3	01/2022

Fonte: elaborado pela autora

O diagnóstico laboratorial indicado pelos protocolos coletados indica a utilização de exames de EIA para detecção de toxinas A/B, cultura e o GDH.

O **Quadro 12** foram colocados os métodos de diagnóstico laboratorial utilizados por cada hospital

Quadro 12 – Diagnóstico laboratorial protocolos institucionais nacionais

Protocolos institucionais	Diagnóstico laboratorial
1	Imunoensaio para detecção da toxina A e B; Cultura toxigênica.
2	Imunoensaio para detecção da toxina A e B
3	Teste imunoenzimático para a pesquisa de GDH e a presença das toxinas A/B

Fonte: elaborado pela autora

Os protocolos 1 e 3 citam dois tipos de exames, porém não deixam claro se esses são testados juntos em forma de algoritmo ou são feitos de forma separada. O protocolo 2 recomenda a obtenção de pelo menos três ml de amostras e classifica a amostra como fezes de consistência líquida.

O protocolo 1 e 3 determinam um horário para o envio da amostra e caso não seja possível o envio imediato a mostra deve ser mantida refrigerada. E classificam a amostra como aquosa ou com volume superior a 300 ml dia. O protocolo 1 recomenda guardar a amostra em geladeira à 4°C por até 24 horas. O protocolo 3 indica a coleta em frasco estéril.

O **Quadro 13** mostra as intervenções farmacológicas indicadas pelos protocolos nacionais

Quadro13 - Intervenção farmacológica em protocolos institucionais nacionais

Protocolos	Intervenção farmacológicas
1	Sem sinais de gravidade Metronidazol via oral 500mg três vezes ao dia por 10, em casos graves e sem resposta ao metronidazol utilizar vancomicina 125mg-500mg via oral ou intraluminal quatro vezes ao dia por 10 dias, na impossibilidade de tratamento por via oral utilizar vancomicina via retal associada ou não ao metronidazol endovenoso.
2	Metronidazol via oral 500mg três vezes ao dia por 10 a 14 dias. Em casos graves utilizar vancomicina via oral 125 mg a 500 mg três vezes ao dia por 10 a 14 dias. Vancomicina via retal 500 mg 4 vezes ao dia associada ou não metronidazol endovenoso 500 mg 3 vezes ao dia.
3	-

Fonte: Elaborado pela autora

Os protocolos 1 e 2 apresentam recomendações para diferentes gravidades e utilizam metronidazol e vancomicina. A associação de vancomicina via retal com

metronidazol endovenoso é indicada para casos de ICD com maior gravidade. Porém apenas o protocolo 2 apresentou critérios para a estratificação da gravidade e relatam que desenvolveram um sistema de pontuação para classificar casos graves, os dois protocolos indicam a suspensão do antimicrobiano sugestivo da diarreia, e esperar 48 horas para reavaliar o paciente. O protocolo 3 não apresentou nenhuma intervenção farmacológica.

Os três protocolos possuem recomendações para a prevenção, o hipoclorito 1% é fortemente indicado para a limpeza do ambiente pelos protocolos. O protocolo 2 recomenda que deve se deixar agir o hipoclorito 1% por cerca de dez minutos em superfícies, o protocolo 3 indica usar hipoclorito 1% diariamente no banheiro, porém o quarto deve ser limpo com água e detergente a fim de evitar desconforto no paciente.

A duração da precaução de contato o protocolo 3 indica 24 horas após a resolução da diarreia e após isso uma desinfecção terminal deve ser feita no quarto, para que possa ficar livre para outros pacientes.

No **Quadro 14** é mostrado as indicações dos protocolos quanto á uso de luva e aventais, higienização das mãos, limpeza do ambiente, o tempo de precaução e a indicação de limpeza para os equipamentos que são utilizados.

O protocolo 1 inclui informações quanto a fatores de risco para a manifestação de ICD e uma relação com os principais antibióticos associados a ICD e uma breve explicação sobre as manifestações da ICD.

O protocolo 2 fundamenta a etiologia da ICD, apresentando fatores de risco, e apresenta um sistema de estratificação para classificar a gravidade da ICD, e um fluxograma de manejo para auxiliar a prática clínica. O protocolo 3 apenas centraliza na prevenção, não sugerindo nenhum tratamento.

Quadro 14 - Medidas de precaução/ prevenção dos protocolos institucionais nacionais

Medidas de precaução/prevenção	Protocolos institucionais		
	1	2	3
Luvas e aventais	Usar luvas e aventais, conforme regimento interno de precauções.	Ao entrar em contato com o paciente, ambiente e materiais, remover antes de sair do quarto.	Utilizar luvas e aventais sempre que existir a possibilidade de contato com material biológico.
Quarto	Manter paciente isolado, se não optar por coorte.	Com banheiro exclusivo, paciente com diarreia por <i>C. difficile</i> podem ser agrupados.	Quarto único com banheiro exclusivo.
Higienização das mãos	Lavar as mãos com água e clorexidina degermante após contato com paciente.	Antes e após sair do quarto, com água e sabão ou outra solução degermante.	Com água e sabonete líquido.
Limpeza do ambiente	Limpeza concorrente, água e sabão e terminal com água e sabão e hipoclorito 1%.	Limpeza concorrente e limpeza terminal com hipoclorito de sódio 1%.	Concorrente água e detergente, nos banheiros utilizar também hipoclorito 1%, terminal água e sabão e dupla desinfecção com hipoclorito 1%.
Suspensão da precaução	Após 48 horas de ausência de diarreia	Após melhora clínica ou ausência de diarreia por 48 horas.	Após 24 horas da resolução da diarreia.
Equipamentos	Limpeza diária: com água e sabão, Limpeza terminal água e sabão desinfetar com hipoclorito 1%.	Superfícies limpas com água e sabão, artigos deve-se empregar mesmo que para multirresistentes.	Limpeza com de equipamentos com surfic® 4%, artigos (comadres e papagaios) devem ir para termodesinfetadora ou autoclave.

Fonte: elaborado pela autora

5 DISCUSSÃO

Esse estudo acrescenta conhecimento sobre o diagnóstico, tratamento e prevenção de diretrizes internacionais e uma perspectiva dos desafios no Brasil. Os resultados dessa revisão demonstraram diferenças entre as diretrizes sobre o manejo da ICD, e que o uso da vancomicina pode ser usada em todos os níveis de gravidade e recorrência, o uso do metronidazol via oral parece ser ainda aceitável, e um único teste ainda não consegue diagnosticar a ICD com precisão.

As recomendações feitas pelas diretrizes são embasadas em conhecimentos científicos. As diretrizes são documentos formulados por grupo de especialistas que devem revisar as evidências científicas para formular as recomendações e seguir rigor metodológico e transparência no desenvolvimento (TREPANIER *et al.*, 2021).

Para o diagnóstico da ICD a amostra ideal foi estabelecida pelas diretrizes como fezes não formadas. A escala Bristol pode ser usada para identificar visualmente a consistência das fezes. Usar a escala de Bristol confere uma confiabilidade, já que essa têm sido reconhecidas como um importante instrumento na avaliação de doenças intestinais (MÍNGUEZ PÉREZ; BENAGES MARTÍNEZ, 2009).

A correlação da escala de Bristol e a ICD foi analisada por Caroff e colaboradores (2014), que concluíram que amostras Bristol 5-6 tiveram resultado positivo maior do que Bristol 7, para os autores isso pode ser correlacionado ao uso do NAAT que em relação ao EIA de toxinas pode apresentar maior sensibilidade em fezes semi formadas (CAROFF *et al.*, 2014). Outro estudo que examinou a correlação de cargas fecais de *C. difficile* com a escala de Bristol e a frequência de fezes feito por Thabit e Nicolau (2015), conclui que independente da consistência de fezes foi possível diagnosticar o patógeno (THABIT; NICOLAU, 2015). Limitar o exame a algum tipo de fezes pode sub diagnosticar a ICD, porém alguns métodos laboratoriais podem apresentar melhor resultado dependendo do tipo de amostra.

Como apontado nas diretrizes um único teste não é capaz de diagnosticar com precisão a ICD, por isso a utilização de um algoritmo seria a forma mais indica. Em uma revisão feita por Gateau e colaboradores (2018), para investigar as etapas do diagnóstico da ICD concluíram que um algoritmo de duas etapas entre sensibilidade e especificidade é o suficiente para o diagnóstico correto da ICD (GATEAU *et al.*, 2018).

Os testes de GDH, NAAT e EIA toxinas A/B são utilizados no algoritmo para detecção de *C.difficile*. Um estudo prospectivo realizado no Japão por Senoh e colaboradores (2019) avaliaram o desempenho do teste de GDH, EIA de toxinas A/B e NAAT e concluíram que o GDH e o NAAT como teste de triagem podem não ser tão sensíveis dependendo da população testada (SENOH *et al.*, 2019).

O algoritmo pode encarecer o diagnóstico, por isso alguns países em desenvolvimentos podem optar por um diagnóstico de única etapa. O NAAT é recomendado pelo consenso chileno (2016) como teste único, pela sua capacidade de produzir um resultado rápido e ser um teste sensível (HERNÁNDEZ-ROCHA *et al.*, 2016). Porém mesmo tendo alta sensibilidade como teste único não consegue diferenciar pacientes colonizados, de pacientes sintomáticos (LANDRY *et al.*, 2020). No Brasil o EIA para detecção das toxinas A/B é o mais amplamente usado, porém esse teste tem valores abaixo do ideal e pode gerar um falso-negativo (CANÇADO *et al.*, 2018).

Devido às limitações nos testes laboratoriais as diretrizes apontam que o diagnóstico deve ser abordado em conjunto de sinais e sintomas clínicos, que auxiliaram no diagnóstico e contribuíram para estratificar a gravidade da ICD. Embora atualmente não existe nenhum critério de classificação de gravidade aceito universalmente, o ICD pode ser classificado através de parâmetros laboratoriais e características clínicas, esses critérios normalmente são baseados em opiniões de especialistas (SAHA; KHANNA, 2019).

Vários critérios são apresentados pelas diretrizes, porém apenas o número de leucócitos, creatinina, presença de íleo paralítico e megacólon tóxico foram considerados por todas as diretrizes como critérios para estratificar a gravidade. Os critérios MN foram avaliados por Yamada e colaboradores (2022), para classificar a gravidade da infecção e conclui que a gravidade da infecção tem correlação com a mortalidade (YAMADA *et al.*, 2022).

A diretriz sul africana (2020) avalia que escores de classificação, podem auxiliar na identificação de pacientes que podem se beneficiar de uma seleção mais agressiva de tratamento (NANA *et al.*, 2020). O score ATLAS é uma ferramenta que pode ser usada a beira leito, baseada em sistema de pontos que serve para avaliar a gravidade e prognóstico de paciente com ICD (HERNÁNDEZ-GARCÍA *et al.*, 2015).

O tratamento nas diretrizes é direcionado de acordo com a estratificação da gravidade e recorrências. Um dos pilares para o tratamento da ICD é o uso da vancomicina. A fidaxomicina é cada vez mais recomendada em diretriz mais novas, o metronidazol deixou de ser preferencial.

O uso do metronidazol via oral para a ESCMID (2021) não é recomendado como primeira linha devido a ser mais associado a possíveis recorrências (VAN PREHN *et al.*, 2021). Kim e colaboradores em um estudo de revisão feito na Coreia do sul em 2022 avaliou a utilização do metronidazol e da vancomicina em ICD não grave na Coreia do sul e conclui que o uso do metronidazol ainda é vantajoso em relação a vancomicina (KIM *et al.*, 2022). A avaliação para o uso do metronidazol em casos não grave deve levar em consideração aspectos clínicos do paciente.

O metronidazol via oral é cada vez menos recomendado pelas diretrizes mais novas, sendo indicado seu uso apenas em casos de outras opções não estarem disponíveis, o metronidazol endovenoso é amplamente recomendado em associação com a vancomicina para ICD grave. Para a GREAT (2020) em casos de íleo paralítico a absorção da vancomicina no cólon pode ser prejudicada, e adição do metronidazol endovenoso pode atingir concentrações terapêuticas no cólon auxiliando o tratamento (WU *et al.*, 2020).

A associação do metronidazol endovenoso com vancomicina oral (terapia dupla) versus o tratamento com vancomicina oral (monoterapia) foi avaliado por Wang e colaboradores (2020) e conclui que em todos os níveis de gravidade não houve superioridade de nenhum tratamento e em risco de recorrência não houve diferença nas taxas (WANG *et al.*, 2019).

A vancomicina é amplamente recomendada pelas diretrizes, para todas as gravidades e recorrência de ICD, a dosagem de vancomicina pode aumentar dependendo da gravidade da ICD.

Ereshfsky e colaboradores (2021) realizaram um estudo prospectivo para avaliar a dose ideal de vancomicina e utilizou dois grupos os que receberam dose baixa (125 mg) e os que receberam dose alta (250 ou 500 mg) de vancomicina via oral quatro vezes ao dia, concluíram que não houve diferenças significativas em nenhum desfecho clínico, independentemente da dose usada pelos pacientes (ERESHEFSKY *et al.*, 2021). Outro estudo feito por Cunha e colaboradores (2018)

avaliou o aumento da dosagem de vancomicina, em pacientes que foram tratados com 125 a 250 mg de vancomicina via oral quatro vezes ao dia e os que não responderam ao tratamento em 72 horas a dose foi aumentada para uma dose de 500 mg quatro vezes ao dia e obtiveram melhoras clínicas (CUNHA; SESSA; BLUM, 2018).

Os regimes de doses de vancomicina são uma alternativa proposta por diretrizes em casos de recorrência da ICD para pacientes que não apresentam melhoras clínicas. Um estudo observacional realizado por Sirbu e colaboradores (2017), em uma clínica nos Estados Unidos avaliou a efetividade de um regime de vancomicina cônica em ICD recorrente e observou uma melhora e taxa de cura de 74% (SIRBU *et al.*, 2017). Porém mais estudos são necessários avaliando as alterações causadas a microbiota intestinal em tratamentos de longo prazo.

A fidaxomicina ganhou um importante espaço nos últimos anos, e as diretrizes, mas recentes têm preferido indicar seu uso como primeira escolha. Um estudo realizado na França por Guery e colaboradores (2021) avaliou a eficácia da fidaxomicina e concluiu que têm alta eficácia e segurança (GUERY *et al.*, 2021). Apesar de apresentar bons resultados o custo da fidaxomicina ainda é caro.

Uma meta-análise de rede feita Okumura e colaboradores (2020) avaliou a fidaxomicina, metronidazol e vancomicina e concluiu que a fidaxomicina e vancomicina são indicadas como tratamentos de primeira linha e o metronidazol não, e que a fidaxomicina apresenta melhores resultados na prevenção da recorrência que a vancomicina (OKUMURA *et al.*, 2020). A predominância do uso da vancomicina para o tratamento da ICD pode ser relacionada ao preço já que a fidaxomicina ainda apresenta um custo caro, apesar de melhores resultados. O metronidazol já parece ser uma alternativa aos poucos substituídas nas diretrizes.

Outros antibióticos como a teicoplanina, rifaximina e tigeciclina, aparecem como recomendação em casos mais graves, o uso desses fármacos é recomendado em associação com vancomicina ou fidaxomicina ou monoterapia.

Uma revisão sistemática feita por Ng e colaboradores (2019) avaliou o uso da rifaximina na ICD, e concluiu que é eficaz na redução nas taxas de recorrência, porém é relativamente cara (NG *et al.*, 2019). Chandra e colaboradores (2021) avaliaram o efeito da teicoplanina na germinação e crescimento dos esporos de *C. difficile* e concluíram que não inibiu os esporos mas inibiu a germinação, mostrando um

potencial fármaco no tratamento da ICD (CHANDRA OJHA *et al.*, 2021). O uso da tigeciclina foi avaliada em um estudo de coorte observacional retrospectivo por Gergely e colaboradores (2016), que conclui que a monoterapia com tigeciclina pode ser uma escolha razoável para ICD grave (GERGELY SZABO *et al.*, 2016).

O uso do bezlotoxumabe é adicionado às diretrizes mais recentes, seu uso pode ser adjuvante para evitar recorrências ou em casos mais graves. Trata-se de um anticorpo monoclonal que se liga à toxina B e evita danos ao cólon (DURHAM; LE; CASSANO, 2020). Uma importante estratégia abordada nas diretrizes para o tratamento de recorrência é TMF, para Khoruts e colaboradores (2021) sua aplicação pode apresentar uma taxa de cura >90% (KHORUTS; STALEY; SADOWSKY, 2021).

Para ACG (2021) o uso da vancomicina em doses supressora e profiláticas (OVP) pode ser benéfico em pacientes que não podem utilizar o TMF ou pacientes que após o TMF tiveram nova recaída (KELLY *et al.*, 2021). Brown e colaboradores (2019), avaliou as evidências sobre o uso da OVP e conclui que apresenta uma boa eficácia, a dosagem mais apropriada ainda não é possível estabelecer (BROWN *et al.*, 2019).

A prevenção é um importante parâmetro para inibir a propagação da infecção, medidas de isolamento de contato, higienização das mãos, limpeza concorrente e terminal são medidas recomendadas pelas diretrizes.

A higienização das mãos é a pedra angular da prevenção segundo a WSES (2019) (SARTELLI *et al.*, 2019). A desinfecção do ambiente é uma medida de proteção para o controle da disseminação e dos esporos, produto clorado, peróxido de hidrogênio ou agente esporicida são citados como alternativas pelas diretrizes. O consenso chileno (2016) recomenda que o produto clorado usado deve ser preparado diariamente. A precaução de contato funciona como uma barreira física o tempo de permanência da precaução foi abordado como 48 após a resolução da diarreia.

Um documento de posição da Sociedade internacional de doenças infecciosas (2021) recomenda que ambientes de surto a lavagem das mãos seja com água e sabão, e ambientes sem surto pode ser com água e sabão ou álcool gel e para a desinfecção do ambiente com agente esporicida como exemplo hipoclorito de sódio na proporção 1:1, e a duração da precaução uma duração após a resolução da diarreia

a uma variabilidade de 24 a 48 horas, mas sempre que for viável manter por 48 horas após a resolução da diarreia (DOLL *et al.*, 2021b).

O uso de probióticos pode gerar muita controverso nas diretrizes, uma revisão feita por Mills e colaboradores (2018) para avaliar a capacidade do uso de probióticos em prevenir a ICD, conclui que probióticos e prebióticos juntos podem prevenir a ICD por criar um nicho nutricional competitivo para *C.difficile* (MILLS; RAO; YOUNG, 2018).

Outras medidas citadas pelas diretrizes incluem principalmente a criação de programas que visem o uso racional de antibióticos, programas de educação para os profissionais de saúde. A IDSA/ SHEA (2017) avalia, que a implementação de programas de administração de antibióticos melhora, os resultados para o paciente em redução dos eventos adversos (MCDONALD *et al.*, 2018).

No Brasil atualmente não existe nenhum protocolo de âmbito nacional, o que torna os hospitais autônomos na construção de protocolos institucionais. Pouco se sabe sobre a epidemiologia no Brasil. Em um estudo Girão e colaboradores (2020) avaliaram a prevalência de ICD em cinco estados brasileiros e relataram que as taxas de ICD no Brasil são subnotificadas, obtiveram uma prevalência de 15% e observaram uma alta diversidade de cepas no Brasil (GIRÃO *et al.*, 2020).

Os hospitais universitários brasileiros são considerados hospitais escolas, ligados a universidades federais que possuem uma gama de futuros profissionais de saúde. A busca por protocolos nos hospitais apresentou um baixo número de instituições que possuem protocolos, apesar do baixo número foi possível avaliar a conduta entre os hospitais.

O diagnóstico laboratorial em todos os protocolos analisados utiliza o teste para detecção de toxinas, esse teste usado como teste único pode gerar resultados falso-negativos devido à baixa sensibilidade. Ramos e colaboradores (2020) compararam a utilização do GDH e detecção de toxinas A/B em um hospital universitário brasileiro, comparando as amostras com um teste de referência (CT), e concluíram que o GDH pode detectar mais amostras positivas em comparação com a detecção de toxinas A/B, por isso sua utilização como teste único pode ser viável para hospitais brasileiros (RAMOS *et al.*, 2020).

Dentre os protocolos analisados observou-se que a uma limitação de horários para o envio das amostras ao laboratório isso pode ocasionar em um armazenamento inadequado e gerar resultados falso-negativos. É importante que essa amostra seja levada o mais rápido possível para o laboratório, segundo a diretriz argentina (2020) isso deve ocorrer em torno de 2 horas após a coleta, caso não seja possível essa deve ser armazenada em temperatura de 4 a 8 °C (BARCÁN *et al.*, 2020).

O tratamento consistiu em uso de metronidazol e vancomicina, porém nenhum relato é feito em casos de ICD recorrente ou subsequentes, ou TMF como tratamento. Fraga e colaboradores (2016) avaliaram a susceptibilidade de cepas brasileiras ao uso do metronidazol e vancomicina, concluíram que as cepas foram mais suscetíveis ao metronidazol do que a vancomicina (FRAGA; NICODEMO; SAMPAIO, 2016).

Os hospitais são autônomos para formar seus protocolos, porém alguns hospitais relataram não ter nenhum protocolo, então como é feito o diagnóstico nesses hospitais? A importância da ICD para a mortalidade aumentou nos últimos anos, isso aumenta o risco para o paciente. O tratamento empírico aplicado nos hospitais, é preocupante já que nem toda diarreia é causada por *C. difficile*, então o diagnóstico diferencial é importante, porque outras causas podem estar associadas e isso é prejudicial ao paciente.

Assim como as diretrizes internacionais os protocolos nacionais baseiam seu tratamento na vancomicina e metronidazol, porém o uso da fidaxomicina ainda não está liberado no Brasil, porém alternativas também são citadas nas diretrizes e seu uso pode ser considerado aqui, principalmente em casos de recorrências A avaliação do paciente suspeita de ICD não deve levar só em conta o resultado laboratorial, parâmetros clínicos também precisam ser considerados, uma avaliação utilizando escores de risco pode ser útil em um protocolo nacional.

Vários aspectos da ICD ainda precisam ser melhor elucidados, um diagnóstico mais preciso e de teste único agilizaria o diagnóstico.

Uma limitação deste estudo é não foram avaliados os fatores de risco para a ICD, e o pequeno número de protocolos nacionais, que dificulta uma análise mais ampla de dados do Brasil. Um ponto positivo na pesquisa das diretrizes é que foi possível analisar diretrizes de todos os continentes numa abrangência mundial das diretrizes.

6 CONCLUSÃO

As diferenças nas diretrizes demonstram que ainda muitos estudos sobre a ICD são necessários, a melhor forma no manejo ainda não está clara. O uso de um algoritmo para o diagnóstico pode ser um importante barreira a ser enfrentada por países menos desenvolvidos, até mesmo no Brasil onde o acesso a infraestrutura difere entre regiões do Brasil.

O estudo de Ramos e colaboradores (2020) pode ser um importante passo para um diagnóstico e viável para nossa realidade, o uso do GDH pode não ser o mais indicado e ter suas limitações quanto a capacidade limite de detecção, mas sua sensibilidade alta o torna um possível teste de etapa única impossibilidade da utilização de duas etapas.

Diferenças socioeconômicas entre os países/ origem das diretrizes é um fator importante, já que países desenvolvidos tem mais acesso a tecnologias e medicamentos. A fidaxomicina ainda não está com seu uso liberado no Brasil, sendo assim a maior possibilidade de tratamento que possuímos é o metronidazol e a vancomicina.

Os hospitais universitários são base para conhecimento científicos e formação de profissionais de saúde qualificados que irão se tornar possíveis tomadores de decisões clínica. A falta de protocolo nesses hospitais pode demonstrar um despreparo na formação desses profissionais.

O ICD é uma emergência mundial que se alastra pelo mundo, e não podemos ignorar que está presente no Brasil, a falta de uma diretriz nacional propicia que a infecção possa se alastrar pelo país de forma silenciosa, e nossos profissionais tenham dificuldade em identificar pessoas contaminadas. Países desenvolvidos que já enfrentaram epidemias causadas por cepas hiper virulentas relatam a dificuldade no manejo da ICD. Aprender a se preparar precocemente ajuda não só os profissionais, mas também todos aqueles que possam ser acometidos dessa infecção.

REFERÊNCIAS

- ABAD, Cybéle Lara R.; SAFDAR, Nasia. A Review of Clostridioides difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. **Gastroenterology Clinics of North America**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 323–340, 2021. Disponível em: Acesso at: 14 Feb. 2022.
- ADVISORY COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTION. **UPDATED GUIDANCE ON THE DIAGNOSIS AND REPORTING OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE**. [S. l.: s. n.], 2012. Disponível em: www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/. Acesso at: 2 Mar. 2022.
- BARCÁN, Laura *et al.* [Intersociety guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridioides difficile infections]. **Medicina**, [s. l.], v. 80 Suppl 1, p. 1–32, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31961792>.
- BOUZA, Emilio *et al.* Recommendations for the diagnosis and treatment of clostridioides difficile infection: An official clinical practice guideline of the spanish society of chemotherapy (SEQ), spanish society of internal medicine (SEMI) and the working group of postoperative infection of the spanish society of anesthesia and reanimation (SEDAR). **Revista Espanola de Quimioterapia**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 151–175, 2020. Disponível em: Acesso at: 2 Mar. 2022.
- BROWN, Chase C. *et al.* Oral Vancomycin for Secondary Prophylaxis of *Clostridium difficile* Infection. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 396–401, 2019. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028018815170>.
- BURKE, Kristin E.; LAMONT, J. Thomas. Clostridium difficile Infection: A Worldwide Disease. **Gut and Liver**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–6, 2014. Disponível em: <http://www.gutnliver.org/journal/DOIx.php?id=10.5009/gnl.2014.8.1.1>.
- CAMARGO, Thais Simões *et al.* Clostridioides difficile laboratory diagnostic techniques: a comparative approach of rapid and molecular methods. **Archives of Microbiology**, [s. l.], v. 1, p. 3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02148-8>.
- CANÇADO, Guilherme Grossi Lopes *et al.* Impact of simultaneous glutamate dehydrogenase and toxin A/B rapid immunoassay on *Clostridium difficile* diagnosis and treatment in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 393–396, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13901>.
- CAROFF, Daniel A. *et al.* The Bristol stool scale and its relationship to Clostridium difficile infection. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 52, n. 9, p. 3437–3439, 2014.

CHANDRA OJHA, Suvash *et al.* antibiotics Teicoplanin Suppresses Vegetative *Clostridioides difficile* and Spore Outgrowth. [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080984>.

COLLINS, Deirdre A. *et al.* *Clostridioides difficile* infection in the Asia-Pacific region. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 42–52, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1702480>.

CROBACH, M. J.T. *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 22, p. S63–S81, 2016. Disponível em: Acesso at: 19 Mar. 2022.

CROBACH, Monique J. T. *et al.* Understanding *Clostridium difficile* Colonization. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 31, n. 2, 2018. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/31/2/e00021-17>. Acesso at: 13 Mar. 2021.

CUNHA, Burke A; SESSA, Julia; BLUM, Sharon. Clinical Medicine Enhanced Efficacy of High Dose Oral Vancomycin Therapy in *Clostridium difficile* Diarrhea for Hospitalized Adults Not Responsive to Conventional Oral Vancomycin Therapy: Antibiotic Stewardship Implications. [s. l.], 2018. Disponível em: www.mdpi.com/journal/jcm.

CZEPIEL, Jacek *et al.* *Clostridium difficile* infection: review. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 1211–1221, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>.

DOLL, Michelle *et al.* Prevention of *Clostridioides difficile* in hospitals: A position paper of the International Society for Infectious Diseases. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 102, p. 188–195, 2021a. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220322438>. Acesso at: 25 Mar. 2021.

DOLL, Michelle *et al.* Prevention of *Clostridioides difficile* in hospitals: A position paper of the International Society for Infectious Diseases. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 102, p. 188–195, 2021b. Disponível em: Acesso at: 1 Jul. 2022.

DONSKEY, Curtis J.; KUNDRAPU, Sirisha; DESHPANDE, Abhishek. Colonization Versus Carriage of *Clostridium difficile*. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 13–28, 2015. Disponível em: Acesso at: 15 Feb. 2022.

DURHAM, Spencer H; LE, Phuc; CASSANO, Angela T. Navigating changes in *Clostridioides difficile* prevention and treatment. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, [s. l.], v. 26, n. 12-a Suppl, p. S3–S23, 2020. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2020.26.12-a.s3>.

ERESHEFSKY, Benjamin J *et al.* Optimal vancomycin dose in the treatment of *Clostridium difficile* infection, antimicrobial stewardship initiative. **Journal of chemotherapy (Florence, Italy)**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 165–173, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32715951>.

FRAGA, Edmir Geraldo; NICODEMO, Antonio Carlos; SAMPAIO, Jorge Luiz Mello. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 476–481, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867016301234>. Acesso at: 10 Jul. 2022.

GATEAU, C. *et al.* **How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile***. [S. l.]: Elsevier B.V., 2018.

GERGELY SZABO, B. *et al.* Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 22, n. 12, p. 990–995, 2016. Disponível em: Acesso at: 10 Jul. 2022.

GIRÃO, Evelyne Santana *et al.* Prevalence of *Clostridioides difficile* associated diarrhea in hospitalized patients in five Brazilian centers: A multicenter, prospective study. **Anaerobe**, [s. l.], v. 66, p. 102267, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080372>. Acesso at: 10 Jul. 2022.

GUERY, Benoit *et al.* A prospective, observational study of fidaxomicin use for *Clostridioides difficile* infection in France. **Journal of International Medical Research**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 030006052110212, 2021. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03000605211021278>.

HERNÁNDEZ-GARCÍA, Raúl *et al.* Application of the ATLAS score for evaluating the severity of *Clostridium difficile* infection in teaching hospitals in Mexico. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 399–402, 2015. Disponível em: Acesso at: 10 Jul. 2022.

HERNÁNDEZ-ROCHA, Cristian *et al.* Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*. **Revista chilena de infectología**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 98–118, 2016. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000100020&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso at: 4 Mar. 2022.

KELLY, Colleen R. *et al.* ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. **American Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 116, n. 6, p. 1124–1147, 2021. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000001278>.

KHANAFER, Nagham *et al.* Factors predictive of severe *Clostridium difficile* infection depend on the definition used. **Anaerobe**, [s. l.], v. 37, p. 43–48, 2016. Disponível em: Acesso at: 5 Jul. 2022.

KHORUTS, Alexander; STALEY, Christopher; SADOWSKY, Michael J. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 67–80, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-0350-4>.

KIM, Jieun *et al.* Which is the Preferred Regimen for Non-Severe *Clostridioides difficile* Infection in Korea, Vancomycin or Metronidazole? **Infection & Chemotherapy**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 213, 2022. Disponível em: <https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2022.0027>.

LEFFLER, Daniel A.; LAMONT, J. Thomas. *Clostridium difficile* Infection. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 372, n. 16, p. 1539–1548, 2015. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1403772>. Acesso at: 14 Feb. 2022.

MARTINEZ, Anna Paula; AZEVEDO, Gisele Regina de. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 583–589, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692012000300021&lng=en&tlng=en. Acesso at: 8 Jul. 2022.

MCDONALD, L Clifford *et al.* Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 66, n. 7, p. e1–e48, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/66/7/e1/4855916>.

MILLS, John P.; RAO, Krishna; YOUNG, Vincent B. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. **Current Opinion in Gastroenterology**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 3–10, 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/00001574-201801000-00003>.

MÍNGUEZ PÉREZ, M.; BENAGES MARTÍNEZ, A. Escala de Bristol: ¿un sistema útil para valorar la forma de las heces?. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, [s. l.], v. 101, n. 5, p. 305–311, 2009. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082009000500001&lng=es&nrm=iso&tlng=es. Acesso at: 8 Jul. 2022.

NAGY, Elisabeth. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in Europe?. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 164–170, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X17303033>. Acesso at: 10 Mar. 2021.

NANA, Trusha *et al.* South African Society of Clinical Microbiology Clostridioides difficile infection diagnosis, management and infection prevention and control guideline. **Southern African Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 35, n. 1, 2020. Disponível em: <https://sajid.co.za/index.php/sajid/article/view/219>.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Clostridioides difficile infection: antimicrobial prescribing NICE guideline**. [S. l.: s. n.], 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573295/>. Acesso at: 9 Mar. 2022.

NG, Qin Xiang *et al.* A systematic review of the use of rifaximin for Clostridium difficile infections. **Anaerobe**, [s. l.], v. 55, p. 35–39, 2019. Disponível em: Acesso at: 2 Jul. 2022.

OFORI, E. *et al.* Community-acquired Clostridium difficile: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. **Journal of Hospital Infection**, [s. l.], v. 99, n. 4, p. 436–442, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670118300586>. Acesso at: 23 Mar. 2021.

OKUMURA, Hiroyuki *et al.* Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection: A network meta-analysis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 43–50, 2020. Disponível em: Acesso at: 8 Jul. 2022.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 1–10, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PENG, Zhong *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–13, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/s41426-017-0019-4>.

PIRES, Renata N. *et al.* High frequency of Clostridium difficile infections in Brazil: Results from a multicenter point-prevalence study. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 484–485, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2019.27>.

POPOVIC, Natasa *et al.* Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe Clostridium difficile infection: a prospective observational study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 745–754, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-3169-3>.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. **Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection**. [S. l.: s. n.], 2013. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/321891/Clostridium_difficile_management_and_treatment.pdf. Acesso at: 19 Mar. 2022.

RAMOS, Carolina Pantuzza *et al.* Evaluation of glutamate dehydrogenase (GDH) and toxin A/B rapid tests for *Clostridioides* (prev. *Clostridium*) *difficile* diagnosis in a university hospital in Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 1139–1143, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s42770-020-00288-z>.

SAHA, Srishti; KHANNA, Sahil. Management of *Clostridioides difficile* colitis: insights for the gastroenterologist. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, [s. l.], v. 12, p. 175628481984765, 2019. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756284819847651>.

SARTELLI, Massimo *et al.* 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients. **World Journal of Emergency Surgery**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 8, 2019. Disponível em: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-019-0228-3>.

SENOH, Mitsutoshi *et al.* Performance of laboratory tests for detection for *Clostridioides difficile*: A multicenter prospective study in Japan. **Anaerobe**, [s. l.], v. 60, p. 102107, 2019. Disponível em: Acesso at: 2 Jul. 2022.

SIRBU, Benjamin D *et al.* Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. [s. l.], v. 65, n. 8, p. 1396–1405, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/65/8/1396/3861978>.

SMITS, Wiep Klaas *et al.* *Clostridium difficile* infection. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 16020, 2016. Disponível em: www.nature.com/nrdp.

THABIT, Abrar K.; NICOLAU, David P. Lack of Correlation between Bristol Stool Scale and Quantitative Bacterial Load in *Clostridium difficile* Infection. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, [s. l.], v. 8, p. IDRT.S23079, 2015. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/IDRT.S23079>.

TREPANIER, Lyane *et al.* Can We Develop Evidence-Based Guidelines Without Research Expertise?. **Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 937–941, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10488-021-01110-0>.

TRINDADE, C.N.R.; DOMINGUES, Regina Maria C.P.; FERREIRA, E.O. The epidemiology of *Clostridioides difficile* infection in Brazil: A systematic review covering thirty years. **Anaerobe**, [s. l.], v. 58, p. 13–21, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1075996419300411>. Acesso at: 10 Mar. 2021.

VAN PREHN, Joffrey *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 27, p. S1–S21, 2021. Disponível em: Acesso at: 2 Jul. 2022.

WANG, Ying *et al.* Dose addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin improve outcomes in *Clostridioides difficile* infection?. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 2414–2420, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz1115/5623046>. Acesso at: 2 Jul. 2022.

WENG, M K *et al.* Risk factors for community-associated *Clostridioides difficile* infection in young children. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 147, p. e172, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0950268819000372>.

WU, Kuan-Sheng *et al.* Recommendations and guidelines for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 191–208, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118220300128>. Acesso at: 2 Jul. 2022.

YAMADA, Yota *et al.* Association between disease severity according to “MN criteria” and 30-day mortality in patients with *Clostridioides difficile* infection. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 757–761, 2022. Disponível em: Acesso at: 10 Jul. 2022.