

Infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

Clostridium difficile infection associated with antibiotic therapy:
Pathophysiology, diagnosis, and treatment

Sandna Larissa Freitas dos SANTOS¹

ORCID iD 0000-0002-2697-2874

Karla Bruna Nogueira Torres BARROS²

ORCID iD 0000-0002-8679-7895

Regilane Matos da Silva PRADO²

ORCID iD 0000-0001-8998-0153

RESUMO

Objetivo

Apresentar as evidências científicas sobre a infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia, bem como a fisiopatologia, o diagnóstico adequado e o tratamento eficaz.

Métodos

Revisão integrativa da literatura por meio da pesquisa nas bases de dados, LILACS, MedLine e Biblioteca Virtual de Saúde, utilizando as palavras-chave em português e inglês selecionados mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde da Bireme: "*Clostridium difficile*", "diarreia", "terapia combinada".

Resultados

Foi incluído pesquisas publicadas em inglês e português entre 2009 a 2016. De um total de 35 estudos encontrados, 16 publicações elencadas, onde 4 (25%) eram publicações em português e 12 (75%) em inglês.

¹ Farmacêutica. Quixadá, CE, Brasil.

² Centro Universitário Católico de Quixadá, Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia. R Juvêncio Alves, 660, Centro, 63900-000, Quixadá, CE, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: KBNT BARROS. E-mail: <karlabruna1@hotmail.com>.

Conclusão

A produção das toxinas A e B estimula a produção de fator de necrose tumoral, interleucinas e aumento da permeabilidade vascular. O intenso processo inflamatório gera a destruição da lâmina própria intestinal, impedindo a absorção de nutrientes, e levando a quadro disabsortivo e translocação bacteriana. O diagnóstico baseia-se no quadro diarreico com toxina positiva em exame de fezes. A colonoscopia é indicada na colite quando a pesquisa nas fezes da toxina é negativa e há necessidade do diagnóstico rápido, ainda pode ser realizado o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática para detecção das toxinas. Os dois principais antibióticos utilizados para tratamento são o metronidazol e a vancomicina. A formação de esporos é uma característica da bactéria, ou seja de qualquer espécie de *Clostridium difficile*, não estando relacionada com o uso de antibióticos com isso, justifica o estudo e a evidencia na pratica clínica para utilização racional de antibióticos para que seja prestado os cuidados de saúde em condições de segurança, qualidade e eficácia.

Palavras-chave: *Clostridium difficile*. Diarreia. Terapia combinada.

ABSTRACT

Objective

To present the scientific evidence on *Clostridium difficile* infection associated with antibiotic therapy, as well as pathophysiology, adequate diagnosis and effective treatment.

Methods

Integrative literature review through research in databases, LILACS, MedLine and Biblioteca virtual da Saúde, using the keywords in Portuguese and selected English in consultation with Health Sciences Descriptors Bireme: "*Clostridium difficile*", "diarrhea", "Combination therapy".

Results

It was included studies published in English and Portuguese between 2009 and 2016. Of a total of 35 studies found, 16 publications were published, where 4 (25%) were publications in Portuguese and 12 (75%) in English.

Conclusion

The production of toxins A and B stimulates the production of tumor necrosis factor, interleukins and increased vascular permeability. The intense inflammatory process leads to the destruction of the intestinal lamina propria, preventing the absorption of nutrients, and leading to a disabsorbent and bacterial translocation. The diagnosis is based on the diarrheal picture with positive toxin in stool examination. Colonoscopy is indicated in colitis when the stool test of the toxin is negative and rapid diagnosis is required, the Enzyme-Linked Immunoabsorption Assay for the detection of toxins can still be performed. The two main antibiotics used for treatment are metronidazole and vancomycin. The formation of spores is a characteristic of the bacterium, that is of any species of *Clostridium difficile*, and is not related to the use of antibiotics with this, justifies the study and the evidence in clinical practice for the rational use of antibiotics to provide the care Safety, quality and effectiveness.

Keywords: *Clostridium difficile*. Diarrhea. Combined modalitytherapy.

INTRODUÇÃO

O *Clostridium difficile* é reconhecido como patógeno responsável pela colite pseudomembranosa

associada a antibioticoterapia, visto que podem interferir no equilíbrio das bactérias benéficas da flora intestinal, e tem sido associado também a quadros diarreicos menos graves. Todos os antibióticos

já foram associados com o desenvolvimento de diarreia associada a *Clostridium difficile* e colite pseudomembranosa, porém os mais comumente implicados são a clindamicina, as cefalosporinas e as ampicilinas, independente de doses, via de administração e tempo de uso [1].

O uso de inibidores de bomba de prótons e de histamina H₂ por aumentar o pH gástrico, favorece a colonização e a proliferação bacteriana na luz intestinal. Consequentemente, o uso desses agentes associado à antibioticoterapia potencializa o risco para o desenvolvimento do *Clostridium difficile*. A sua transmissão usualmente acontece no hospital pela instrumentação, mãos do pessoal hospitalar ou contata de companheiro de quarto [2].

Trata-se de um bacilo Gram-positivo, anaeróbico e formador de esporos, responsável por quase todas as infecções gastrointestinais que se seguem à terapia com antibióticos, podendo ocasionar desde uma diarreia leve até colite grave ou mesmo fatal. O microrganismo invade o mucosa intestinal e libera toxinas que induzem a diarreia, febre e dor abdominal. A microbiota do intestino grosso inibe efetivamente o *Clostridium difficile*, possivelmente tornando os receptores do hospedeiro indisponíveis, competindo com os nutrientes ou produzindo bacteriocinas. A maioria dos clostrídios e as células vegetativas não crescem sob condições aeróbicas [3].

Portanto, medidas devem ser adotadas para reduzir a incidência de infecções primárias e cruzadas pelo *Clostridium difficile*, como: diagnóstico preciso e rápido, uso prudente de antibióticos, rotina nas lavagens de mãos, desinfecção de objetos potencialmente contaminados, isolamento de pacientes infectados, e uso de luvas por ocasião do manuseio de pacientes [4].

As cepas patogênicas do *Clostridium difficile* produzem duas toxinas denominadas A e B. A primeira provoca uma secreção fluída, inflamação e danos na mucosa intestinal em modelos animais, e a B, é uma potente citotoxina em cultura de células, mas que não é enterotóxica para animais, sendo que a maioria das cepas patogênicas produzem ambas as toxinas. Estas toxinas também influenciam à

produção do fator de necrose tumoral e de interleucinas, que auxiliam na resposta inflamatória, e produção de pseudomembrana [2].

Os principais fatores de risco associados à essa infecção estão relacionados em idade maior do que 65 anos, uso de laxativo, inibidores de bomba de prótons ou histamina H₂ como protetor gástrico, quimioterápicos, insuficiência renal, cirurgia gastrointestinal, intubação nasogástrica, ventilação mecânica, permanência hospitalar prolongada e antibioticoterapia prévia [5].

Grande parte desses fatores são encontrados nos pacientes de Unidades de Terapia Intensiva, pois é um terreno propício para maior incidência e disseminação hospitalar [6]. Assim, o estudo tem como objetivo relatar a infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia, especificando a fisiopatologia, quadro clínico, o diagnóstico que deve ser realizado e o tratamento adequado para que minimize a ocorrência em unidades hospitalares.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento da presente revisão integrativa foi definido a questão norteadora (problema) e objetivos da pesquisa, estabelecido os critérios de inclusão e exclusão das publicações e a busca na literatura. Foi analisado os estudos e feito a discussão dos resultados [7]. Para guiar a pesquisa, formulou-se a seguinte questão: qual diagnóstico adequado e o tratamento eficaz para infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia?

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizadas palavras-chaves em português e inglês selecionados mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Bireme: "*Clostridium difficile*", "diarreia", "terapia combinada". Os critérios de inclusão foram pesquisas que abordassem a infecção pelo *Clostridium difficile*, seus fatores de

risco, o diagnóstico e a terapia adequada, publicadas em inglês e português; em formato de artigos, revisões, dissertações e teses publicados de 2009 a 2016. Como critérios de exclusão: trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados e na biblioteca pesquisadas, que fosse publicações de anos anteriores e com duplicidade.

Foram analisados os resumos e as produções que atenderam os critérios estabelecidos previamente, foram selecionadas para este estudo e lidas na íntegra. Os dados foram descritos, utilizando-se frequência absoluta (n) e percentual (%). Desse modo, realizou-se a síntese das temáticas, com o intuito de descrever e organizar os resultados, apresentando o conhecimento produzido sobre o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 35 estudos, dos quais 19 não atendiam os critérios de inclusão. Das 16 publicações selecionadas, 4 (25,0%) foram publicadas em português e 12 (75,0%) em inglês. Ao analisar o tipo de publicação, verificou-se que 11 (68,5%) eram pesquisas científicas e 4 (25,0%) eram revisão de literatura e 1 (6,5%) eram teses.

Do período estudado, o ano de maior publicação foi 2009, com cinco publicações, correspondendo a 31,5% de publicações incluídas no estudo, incluídas no estudo, não sendo encontrado estudo no ano de 2016.

A transmissão do *Clostridium difficile* ocorre via fecal-oral, pessoa-pessoa, fômites e de instrumentos hospitalares. Os esporos resistem no ambiente por longos períodos e persistem ao uso de desinfetantes comerciais, favorecendo a sua disseminação no ambiente hospitalar, e sobrevivem na acidez gástrica, germinam no cólon e só assim que iniciam a produção de toxinas. A colonização e a ligação à mucosa intestinal do *Clostridium difficile* é facilitada pelo uso da antibioticoterapia com alteração do equilíbrio da microbiota intestinal [4].

A antibioticoterapia múltipla e o tempo de antibioticoterapia são os principais fatores de risco

descritos para desenvolver infecção por *Clostridium difficile* conforme Correia et al. [3]. Verificou-se que 36% dos doentes tinham sido previamente medicados com um antibiótico, 64% com mais que um antibiótico e 45% com três ou mais antibióticos.

A produção das toxinas A (enterotoxina) e toxina B (citotoxina) estimula a produção de fator de necrose tumoral, interleucinas e aumento da permeabilidade vascular. O intenso processo inflamatório gera a destruição da lâmina própria intestinal, impedindo a absorção de nutrientes, levando a um quadro disabsortivo e translocação bacteriana. O homem é o único reservatório natural do *Clostridium difficile*, porém muitos pacientes são colonizados por este microrganismo e não apresentam sintomas. No entanto, podem apresentar toxina positiva para *Clostridium difficile* em exames de fezes. A incidência na população geral é de cerca de 4% e nos pacientes hospitalizados em até 20%, visto que o risco de colonização aumenta de acordo com o tempo prolongado de internação hospitalar [8]. Esses indivíduos servem como reservatório para transmissão aos suscetíveis e permanecem assintomáticos porque há um equilíbrio entre a microbiota normal e a bactéria [3].

As toxinas A e B possuem uma sequência de 2 710 e 2 366 aminoácidos e pesos moleculares de 308 kDa e 279 kDa, respectivamente. Dentre os aminoácidos que compõem essas toxinas, a asparagina, glicina e glutamina são os que se apresentam em maiores quantidades. O modo de ação biológica dessas toxinas ainda é pouco compreendido, sendo que algumas cepas de *Clostridium difficile* que não produzem toxinas são incapazes de desenvolver as doenças diarreicas [9].

A liberação das toxinas e o uso de antibióticos atuam como os principais fatores que dão início ao crescimento de *Clostridium difficile*. Nos indivíduos colonizados a resposta humoral específica é rápida, e o nível de anticorpos imunoglobulina G específica para toxinas é maior em comparação aos pacientes não colonizados. Não há benefício no tratamento desses indivíduos, pois, após algumas semanas do tratamento da infecção há recolonização em quase todos os pacientes [10].

Os sintomas clínicos geralmente aparecem alguns dias após o início da utilização da antibioticoterapia, podendo ocorrer em até 2 meses após sua suspensão, entretanto o exato período de incubação não é estabelecido [11]. Kim *et al.* [8] verificaram que o tempo médio para início da infecção *Clostridium difficile* após a alta é em média de 20 dias.

A diarreia é definida como profusa, aquosa ou mucóide, ocasionalmente sanguinolenta, com dor abdominal, tendo um número de evacuações igual ou maior a 2 episódios em um dia, podendo ou não apresentar febre até quadros graves, com toxemia importante. As complicações incluem hipoalbuminemia, desidratação, desnutrição, hemorragias e manifestações extraintestinais, como artrite, são raras. Os casos mais graves coincidem com diminuição da diarreia pela atonia e afilamento da mucosa intestinal, caracterizado pelo megacólon tóxico, que pode evoluir para perfuração. A mortalidade normalmente é baixa (2% a 5%), embora seja alta em idosos ou pacientes debilitados (10% a 20%) e em casos de colite fulminante ou megacolon tóxico (30% a 80%) [6].

A coprocultura é o padrão-ouro para diagnóstico com sensibilidade em torno de 100% mas não é usado por seu alto custo, pela dificuldade de realização de culturas para bactérias anaeróbicas além da demora de seu resultado (em média 48 horas). Incluindo os portadores assintomáticos, o falso-positivo ocorre em 10% dos casos. A pesquisa na produção da toxina em coprocultura tem menor sensibilidade que a coprocultura tradicional, com sensibilidade de 70% [11].

Os métodos laboratoriais mais utilizados são os imunoenzimáticos, com resultado em até 2 horas. No entanto, dependendo da metodologia do teste, a sensibilidade pode variar entre 50% a 99%, e a especificidade de 70% a 100%. Outro método que apresenta alta sensibilidade e especificidade é a reação de cadeia de polimerase, cuja sensibilidade é maior do que 90% e especificidade de 100%. A colonoscopia é indicada na colite quando a pesquisa nas fezes da toxina é negativa e há necessidade do diagnóstico rápido, avaliando todo o cólon,

entretanto, pode apresentar como complicação a perfuração colônica. A radiografia de abdômen é inespecífica e a tomografia de abdômen auxilia na determinação da extensão da lesão nos casos mais avançados e avalia pneumoperitônio e perfuração colônica [12].

O teste enzimático denominado Ensaio de Imunoabsorção Enzimática para detecção da toxina A ou B é de menor custo e mais rápido do que os teste de citotoxicidade, por isso é preferido pela maioria das instituições. A sensibilidade é baixa, porém quando a realização do teste ocorre em duas ou três amostras seriadas de fezes, a sensibilidade aumenta para 90%, a especificidade fica em torno de 100% e existe uma alta concordância (>98%) comparado com os testes de citotoxicidade. O teste de aglutinação pelo látex tem uma sensibilidade e especificidade baixas e não distingue cepas patogênicas de não patogênicas. Para o diagnóstico diferencial outras causas de colite devem ser excluídas como colite química, colite isquêmica, e outras infecções (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria*, *Citomegalovirus*, *Escherichia coli* patogênica e *Entamoeba histolytica*) [11,13].

A terapêutica é iniciada pela suspensão da antibioticoterapia sistêmica nos pacientes com infecção por *Clostridium difficile*. Mullane *et al.* [14] analisaram os pacientes em uso de antibiótico sistêmico que evoluíram com infecção por *Clostridium difficile* e concluíram que em casos em que a antibioticoterapia foi suspensa, em comparação ao grupo em que ela foi mantida, houve maior taxa de cura e menor recidiva.

Em pacientes com infecção leve a medida deve ser a partir de cuidados de suporte como a reidratação e o isolamento entérico. A diarreia pode ser resolvida com terapia conservadora, isto é, sem antibiótico e agentes antidiarreicos e narcóticos deverão ser evitados em virtude de levar a uma colite severa. Em caso de pacientes com infecção severa, a hospitalização se faz necessária para realização de uma antibioticoterapia e hidratação intravenosa. O tratamento empírico com antibiótico deverá ser iniciado antes dos resultados dos testes quando existir

suspeita em pacientes idosos ou com doença severa, sendo preferida a administração oral [8].

Quando os sintomas forem severos a terapia antibiótica específica deverá ser administrada. Os dois principais antibióticos utilizados para tratamento de infecção por *Clostridium difficile* são o metronidazol e a vancomicina. As vantagens da escolha do metronidazol é seu baixo custo, sua boa disponibilidade e seus mínimos efeitos colaterais, no entanto, observam-se casos de falência com recidiva em 28% dos casos [11]. Ainda há uma elevada recidiva em associação de pacientes com diabetes *Mellitus*, sepse e cirurgia prévia. A vancomicina não é mais considerada terapia de primeira escolha para tratamento de *Clostridium difficile*, pois apresenta a mesma eficácia que o metronidazol, e ainda há risco, durante a terapia, de surgimento de *Enterococcus spp* resistente à vancomicina, mas é indicada nos pacientes com quadros graves ou em pacientes que apresentam recidiva. A Tabela 1 descreve o principal tratamento posposto para infecção por *Clostridium difficile* [8].

Fidaxomicina também pode ser usada por tratar-se de um antibiótico mais ativo in vitro do que a vancomicina, em dose preconizada é de 200mg/dia a cada 12 horas, por 10 dias. Apresenta mínima absorção intestinal, alta concentração fecal e não altera a microbiota intestinal. Há relatos de casos segundo os quais o uso de imunoglobulina endovenosa inespecífica para episódios de recidiva tem benefício, no entanto há poucos dados na literatura [13,15].

Outra alternativa terapêutica é o uso dos probióticos que são encontrados em leites

fermentados, iogurtes, pós e cápsulas como *Lactobacillus*, bifidobactéria e *Saccharomyces boulardii*. Estes inibindo a adesão bacteriana na mucosa intestinal, porém sua eficácia para prevenção é controversa, pois os estudos são heterogêneos e ainda é inconclusivo se eles poderiam ser utilizados como terapia adjuvante na primo-infecção ou nos episódios de recidiva [16].

A recidiva ocorre mais comumente na primeira ou na segunda semana após o término do tratamento, e mesmo após o tratamento com vancomicina, cerca de 25,0% dos pacientes podem apresentar recidiva. Se o paciente apresentar mais do que duas recidivas, o risco de novo episódio aumenta para 50,0% a 65,0%. Isto ocorre devido à permanência dos esporos na luz intestinal e pela inabilidade do sistema imune em erradicar o agente. Pacientes tratados com metronidazol têm maior recorrência do que os pacientes tratados com vancomicina (21,2% versus 16,7%, respectivamente). Por tanto, nos casos de recidiva, pode-se instituir a mesma terapêutica ou dar preferência à vancomicina. Os principais fatores de risco para recidiva são pacientes idosos, renais crônicos, episódios prévios de *Clostridium difficile*, leucitose ($\geq 15/\mu\text{L}$ x $10^9/\mu\text{L}$) e uso de antibioticoterapia sistêmica concomitante com a terapia para *Clostridium difficile* [10,12].

A cirurgia com colectomia total está indicada em raros casos quando há colite grave com presença de quadro toxêmico importante. A terapia adjuvante é o enema de vancomicina 500mg dissolvido em 100mL de soro fisiológico e/ou metronidazol endovenoso [15].

O desenvolvimento de doença severa está associado com a idade avançada, malignidades,

Tabela 1. Tratamento antimicrobiano para infecção por *Clostridium difficile* baseado na gravidade.

Classificação por gravidade	Tratamento
Diarreia leve ou moderada, leucocitose $<15.000/\mu\text{L}$	Metronidazol 500mg via oral 3 vezes por dia, por 10 a 14 dias
Grave (febre, diarreia intensa, dor abdominal, leucocitose $>150.00/\mu\text{L}$, creatina aumentada)	Vancomicina 125mg a 250mg via oral 4 vezes por dia, por 10 a 14 dias
Hipotensão, choque, megacólon tóxico, íleo paralítico	Vancomicina 500mg por via nasoentérica e/ou por enema 4 vezes por dia, com ou sem metronidazol, 500mg endovenoso a cada 8 horas

Fonte: Mcfree & Abdelsayed [2].

insuficiência renal, doença pulmonar crônica, imunossupressão, uso de drogas antiperistálticas. Nestes pacientes, a sigmoidoscopia ou a tomografia computadorizada pode ser útil na identificação da colite [1].

O critério de cura baseia-se na cessação dos sinais e sintomas. Nenhum método laboratorial disponível deve ser utilizado para avaliação de seguimento, pois eles podem permanecer positivos por semanas ou meses, sem necessariamente traduzir como recidiva da doença. A utilização mais recente da pesquisa do DNA bacteriano por meio da reação em cadeia da polimerase como um meio diagnóstico mesmo que, os estudos avaliados não o relacione [17].

A prevenção da infecção por *Clostridium difficile* é um ponto importante para minimizar a transmissão, sendo que a solução alcoólica, utilizada para a desinfecção das mãos não é eficaz na erradicação dos esporos do *Clostridium difficile*, devendo a lavagem destas ser feita com água e sabão neutro [1]. Portanto, a prevenção pode ser facilitada pelo uso prudente de antibiótico, lavagem frequente das mãos, uso de luvas, desinfecção dos objetos, e isolamento dos pacientes infectados. O tratamento de portadores assintomáticos não é recomendado, em virtude de prolongar o estado portador, as quais usualmente resolve espontaneamente. Finalmente, o controle do uso indiscriminado de antibióticos, principalmente os de amplo espectro, como clindamicina e cefalosporinas, tem diminuído a taxa de *Clostridium difficile* em algumas instituições.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos selecionados para o estudo evidenciaram de forma clara a infecção por *Clostridium difficile*. Considerada uma das principais complicações relacionadas aos cuidados de saúde, está intrinsecamente relacionada ao consumo de antibióticos com facilidade de disseminação no ambiente hospitalar e pela formação de esporos. Infelizmente, pacientes idosos têm maior chance de desenvolver a doença, com pior prognóstico e

maior chance de recidiva. O diagnóstico baseia-se no quadro diarreico com toxina positiva em exame de fezes, e o metronidazol é a principal droga para o tratamento dessa infecção, além da vancomicina que é um antibiótico glicopéptido.

O número de co-morbidades, dos antibióticos usados, dos dias desde o início da antibioterapia até ao aparecimento de sintomas, dos dias de internamento e a proveniência dos doentes, não parecem justificar o aumento da incidência e da gravidade. Com isso, justifica o estudo e a evidência na prática clínica para utilização racional de antibióticos para que seja prestado os cuidados de saúde em condições de segurança, qualidade, eficácia e racionalidade.

COLABORADORES

SLF SANTOS contribuiu na busca dos artigos e categorização do texto. KBNT BARROS colaborou análise dos artigos selecionados e na escrita do artigo. RMS PRADO cooperou na redação, ortografia e análise final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:565.
2. McFree RB, Abdelsayed GG. *Clostridium difficile*. *Dis Mon*. 2009;55(7):439-70.
3. Correia L, Monteiro R, Alfaro T, Simão A, Carvalho ANC. Doença associada ao *Clostridium difficile*: aumento dramático da incidência em doentes internados. *Rev Med Interna*. 2012;19(2):61:8.
4. Spadão FS. Aspectos clínicos e biológicos da diarreia por *Clostridium difficile* em pacientes hematológicos e transplantados de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.
5. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sadigov S, Higgins TL, Kollef MH, Shorr AF. Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease among patients on prolonged acute mechanical ventilation. *Chest*. 2009;136(3):752-8.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update

- by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431-5.
7. Mendes KDD, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008;7(4):758-64.
 8. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, Kim BG, Shin S, Kim JS, *et al.* Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2010;16(28):3573-7.
 9. Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(10):939-44.
 10. Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Lancet.* 2009;9(4):237-44.
 11. Jung KS, Park JJ, Chon YE, Jung ES, Lee Hj, Jang HW, *et al.* Risk factors for treatment failure and recurrence after metronidazole treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Gut Liver.* 2011;4(3):332-7.
 12. Venuto C, Butler M, Ashley ED, Brown J. Alternative therapies for *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherap.* 2011;30(12):1266-78.
 13. Sueth DM, Guimarães MG, Guimarães RA. Colite por *Clostridium difficile* e doença Crohn: relato de caso. *Gastroenterol Endosc Dig.* 2012;31(3):98-101.
 14. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentner A, Golan Y, Sears PS, *et al.* Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis.* 2011;53(5):440-7.
 15. Efron PA, Mazuski JE. *Clostridium difficile* colitis. *Surg Clin North Am.* 2009;89(2):483-500.
 16. Vieira AM, Machado MV, Lito L, Cristino JM, Fernandes A, Maldonado R, *et al.* Diarreia associada a *Clostridium difficile* num hospital central. *J Port Gastreenterol.* 2010;17:10-7.
 17. Antonio, ACP, Maccari JG, Seabra A, Tonietto TF. Colite por *Clostridium difficile* e Citomegalovirus após cirurgia bariátrica: relato de caso. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(1):85-7.

Recebido: setembro 30, 2016

Versão final: junho 9, 2017

Aprovado: junho 28, 2017