



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada**  
Mestrado Profissional

Paula Aparecida de Assis Soares

**VIGILÂNCIA HOSPITALAR DE *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*: AVALIAÇÃO DE  
PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO NA  
PEDIATRIA**

Belo Horizonte

2023

Paula Aparecida de Assis Soares

**VIGILÂNCIA HOSPITALAR DE *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*: AVALIAÇÃO DE  
PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO NA  
PEDIATRIA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada do Mestrado Profissional. Instituto de Ciências Biológica da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Microbiologia.

**Linha de Pesquisa:** Diagnóstico Microbiológico

**Orientadora:** Profa. Aline Almeida Bentes

**Co-orientador:** Prof. Santiago Martín Lattar

Belo Horizonte

2023

043

Soares, Paula Aparecida de Assis.

Vigilância hospitalar de *Clostridioides difficile*: avaliação de prevalência e fatores de riscos associados à infecção na pediatria [manuscrito] / Paula Aparecida de Assis Soares. – 2023.

65 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Aline Almeida Bentes. Co-orientador: Prof. Santiago Martín Lattar.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Mestrado Profissional em Microbiologia Aplicada.

1. Microbiologia. 2. *Clostridium difficile*. 3. Enterocolite Pseudomembranosa. 4. Pediatria. I. Bentes, Aline Almeida. II. Lattar, Santiago Martín. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA APLICADA  
MESTRADO PROFISSIONAL

### FOLHA DE APROVAÇÃO

ALUNA: PAULA APARECIDA DE ASSIS SOARES

Nº matrícula: :2021727194

Curso de Pós-graduação em Microbiologia Aplicada- NÍVEL MESTRADO

Data da defesa de dissertação: 05 de dezembro de 2023.

Título: "VIGILÂNCIA HOSPITALAR DE *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*: AVALIAÇÃO DE PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO NA PEDIATRIA"

A Dissertação foi submetida à apreciação da banca examinadora que emitiu parecer favorável.

Profa. Lilian Martins Oliveira Diniz UFMG

Aprovada:

Examinadora

Prof. Caio Tavares Fagundes, UFMG

Aprovada:

Examinador

Profa. Aline Almeida Bentes, ICB-UFMG

Aprovada:

Orientadora

Erna Geessien Kron

Coordenadora

Belo Horizonte, 06 de dezembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Caio Tavares Fagundes, Professor do Magistério Superior**, em 06/12/2023, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Almeida Bentes, Assistente**, em 07/12/2023, às 07:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lilian Martins Oliveira Diniz, Membro**, em 11/12/2023, às 11:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 2880311 e o código CRC FF279304.

## **Agradecimentos**

Primeiramente agradeço à Deus, pela força e serenidade nos momentos de fraqueza e desafiadores. Sem fé nada é possível. Aos meus pais, Maria e Tadeu (in memoriam), pela lição de força e determinação e por sempre me apoiar e incentivar em todas as minhas escolhas.

As minhas filhas, Evelyn, Júlia e Sofia, amores meus, sou grata por ter vocês na minha vida e peço desculpas pelas ausências, principalmente nesse ano de 2023. Ao meu esposo Gladson, pelo apoio na minha trajetória acadêmica, sou grata pela presença constante em momentos alegres e também os mais difíceis. Amo vocês!

As minhas irmãs Flávia e Lívia pela torcida e palavras de incentivo, independente da distância entre nós, vocês sempre estão comigo.

Gratidão à minha orientadora Dra. Aline Bentes, gratidão pela dedicação e ensinamentos. Sempre muito cortês e autêntica, orientou-me de forma assertiva, agregando conhecimentos que jamais poderia imaginar. Ao meu co-orientador Santiago pela dedicação, disponibilidade e compartilhamento de saberes que agregaram à dissertação. Gratidão pela Dra. Daniela Caldas, por acreditar e confiar em mim.

Aos colegas do Hospital Infantil João Paulo II, do setor núcleo de riscos, em especial as enfermeiras Cláudia, Patrícia, Sara e Lara acadêmica de enfermagem, vocês foram fundamentais para realização desse sonho.

Aos colegas do Centro de Saúde Granja de Freitas, Aparecida gerente da unidade e as enfermeiras, Annelise, Joana e Marina, sou grata por contribuírem para a conclusão do meu mestrado. Em especial agradeço a técnica de enfermagem Mônica, por não deixar eu desistir. Sem o apoio de vocês não seria possível essa vitória.

A todos do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais pela contribuição a minha formação e o apoio para a conclusão da dissertação.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram de forma direta e indireta para a conclusão dessa dissertação.

## Resumo

A colonização do corpo humano por microrganismos inicia ao nascimento e em torno de dois anos de idade a criança tem uma microbiota semelhante à de um adulto. Essa microbiota desempenha importantes papéis como amplificar a função nutricional do intestino, proteger contra bactérias patogênicas e modular o sistema imune. O desequilíbrio da microbiota compromete o estado fisiológico do epitélio intestinal. Alguns medicamentos e condições clínicas podem contribuir para o desequilíbrio da microbiota normal, favorecendo a infecção por *Clostridioides difficile* (*C.difficile*). A doença por *C. difficile* manifesta-se como diarreia e, é uma das principais infecções relacionadas à assistência em saúde.

Esse trabalho teve por objetivo avaliar a prevalência de *C. difficile* em um hospital pediátrico de Belo Horizonte e identificar fatores de risco associados à infecção em crianças e adolescentes. Trata-se de estudo caso-controle, realizado por vigilância ativa de todos os pacientes entre zero e 18 anos internados no Hospital Infantil João Paulo II - Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), abordados como caso suspeito de *Clostridioides difficile*, no período de julho de 2019 a julho de 2022. Foram incluídos no estudo 251 pacientes, sendo que 62 (24,7%) tiveram toxinas A e/ou B ou GDH detectáveis em amostras fecais. Para avaliar os fatores de risco associados à infecção realizou-se análise comparativa entre o grupo caso, composto por crianças menores de dois anos com detecção de toxinas A e/ou B, e pacientes com idade maior ou igual a dois anos com exame GDH positivo e ou presença de toxinas; com o grupo controle, composto de pacientes com exames negativos e que não receberam tratamento específico para a infecção. Para avaliar o efeito dos fatores de risco no tratamento e desfecho de pacientes com infecção, o modelo de regressão logística foi utilizado. Para determinar o *Odds Ratio* (OR) foi considerado intervalo de confiança de 95%, com o valor de  $p < 0,05$  como limiar de significância estatística.

Durante o período do estudo internaram no hospital 14.091 pacientes, assim a prevalência de detecção de *C.difficile* foi de 0,4% e a taxa de densidade de incidência da infecção foi de 4,4 por 1.000 pacientes-dia. Os fatores de risco que foram associadas à infecção foram: apresentar hipoalbuminemia (p-valor: 0,047); ter doença inflamatória prévia (p-valor: 0,005); ter imagem radiológica alterada (0,026) e instabilidade hemodinâmica (0,003) durante a colite. Os desfechos clínicos: óbito (0,034), recidiva ( $< 0,001$ ) e persistência da diarreia (0,001) também foram associados à infecção confirmada por *C.difficile*. Ter sido medicado previamente com

quinolonas também foi um fator de risco associado a ter toxinas A e ou B detectável (0,007) em amostra fecal. Na análise univariada, a presença de algumas condições clínicas durante a internação hospitalar associou-se a maior chance de que os pacientes recebessem tratamento específico para infecção por *C.difficile*. Ter tido internação prévia aumentou a chance de receber tratamento em 81% (OR=1,81 IC95%: 1,06-3,10). O uso de inibidores de bomba de prótons aumentou a chance de receber tratamento em 81% (OR=1,81 IC95%: 1,06-3,10). Ter doença inflamatória aumentou a chance de três vezes (OR=3,13 IC95%: 1,35-7,26). Ter cirurgia do trato gastrointestinal aumentou a chance em 91% (OR=1,91 IC95%: 1,05-3,48). Se a criança evoluiu com instabilidade hemodinâmica a chance de receber tratamento específico para infecção por *Clostridioides* foi cinco vezes maior (OR=4,86 IC95%: 2,06-11,46). E se apresentou acidose metabólica a chance foi 2,4 vezes maior (OR=2,40 IC95%: 1,06-5,44).

A infecção por *C.difficile* aumenta o tempo de internação hospitalar, os riscos nutricionais para os pacientes com persistência e recidivas da diarreia, além de aumentar a chance de megacólon tóxico, perfuração intestinal e óbito associado à infecção. O diagnóstico desta infecção, portanto, impacta não só no manejo clínico do próprio paciente, mas também na avaliação da qualidade das estratégias adotadas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e da adesão da equipe assistencial às rotinas adequadas de higienização das mãos, limpeza e desinfecção de ambientes e equipamentos. Os resultados deste estudo reforçam a importância da vigilância ativa desta infecção, especialmente em pacientes com fatores de risco, e implantação de medidas preventivas mais rígidas para conter infecções por *Clostridioides* em ambiente hospitalar.

**Palavras chaves:** *Clostridioides difficile*, colite, colite pseudomembrana e pediatria.



## Abstract

The colonization of the human body by microorganisms begins at birth, and around two years of age, the child has a microbiota like that of an adult. This microbiota plays important roles such as amplifying the nutritional function of the intestine, protecting against pathogenic bacteria, and modulating the immune system. The imbalance of the microbiota compromises the physiological state of the intestinal epithelium. Some medications and clinical conditions can contribute to the imbalance of the normal microbiota, favoring infection by *Clostridioides difficile* (*C.difficile*). *C. difficile* disease manifests as diarrhea and is one of the main infections associated with healthcare.

This work aimed to evaluate the prevalence of *C. difficile* in a pediatric hospital in Belo Horizonte and identify risk factors associated with the infection in children and adolescents. This is a case-control study, carried out by active surveillance of all patients between zero and 18 years old admitted to the Hospital Infantil João Paulo II - Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), treated as a suspected case of *Clostridioides difficile*, during the period from July 2019 to July 2022. Two hundred fifty-one patients were included in the study, of which 62 (24.7%) had toxins A or B or GDH detectable in fecal samples. To evaluate the risk factors associated with infection, a comparative analysis was carried out between the case group, composed of children less than two years of age with detection of toxins A or B, and patients aged two years or older with a positive GDH test, or presence of toxins; with the control group, made up of patients with negative tests and who did not receive specific treatment for the infection. To evaluate the effect of risk factors on the treatment and outcome of patients with infection, the logistic regression model was used. To determine the Odds Ratio (OR), a 95% confidence interval was considered, with the value of  $p < 0.05$  as the threshold for statistical significance.

During the study period, 14,091 patients were admitted to the hospital; thus, the prevalence of *C. difficile* detection was 0.4%, and the incidence density rate of the infection was 4.4 per 1,000 patient-days. The risk factors that were associated with the infection were hypoalbuminemia (p-value: 0.047), a previous inflammatory disease (p-value: 0.005), an altered radiological image (0.026), and hemodynamic instability (0.003) during colitis. The clinical outcomes were death (0.034), recurrence ( $< 0.001$ ), and persistence of diarrhea (0.001) were also associated with confirmed *C.difficile* infection. Having previously been medicated with quinolones was also a risk factor associated with having detectable toxins A or B (0.007) in fecal samples. In the univariate analysis, the presence of some clinical conditions during hospital admission was associated with a greater chance of patients

receiving specific treatment for *C.difficile* infection. A previous hospitalization increased the chance of receiving treatment by 81% (OR=1.81 95% CI: 1.06-3.10). Using proton pump inhibitors increased the chance of receiving treatment by 81% (OR=1.81 95% CI: 1.06-3.10). Having an inflammatory disease increased the chance three times (OR=3.13 95% CI: 1.35-7.26). Having gastrointestinal tract surgery increased the chance by 91% (OR=1.91 95% CI: 1.05-3.48). If the child developed hemodynamic instability, the chance of receiving specific treatment for Clostridioides infection was five times greater (OR=4.86 95% CI: 2.06-11.46). Moreover, if there was metabolic acidosis, the chance was 2.4 times higher (OR=2.40 95% CI: 1.06-5.44).

*C.difficile* infection increases the length of hospital stay and nutritional risks for patients with persistent and recurrent diarrhea, in addition to increasing the chance of toxic megacolon, intestinal perforation, and death associated with the infection. The diagnosis of this infection, therefore, impacts not only the clinical management of the patient himself but also the evaluation of the quality of the strategies adopted by the Hospital Infection Control Service and the adherence of the care team to adequate hand hygiene, cleaning and disinfection routines, environments, and equipment. The findings underscore the need for vigilant monitoring of this infection, particularly in patients with risk factors, and the adoption of more stringent prevention strategies to control *Clostridioides* infections within a hospital settings.

**Key words:** *Clostridioides difficile*, colitis, pseudomembranous colitis and pediatrics.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Definição dos grupos caso e controle.	24
Tabela 2 - Variáveis clínicas e laboratoriais associadas à infecção confirmada por <i>Clostridioides difficile</i> , pela presença de toxinas A ou B positiva em amostra fecal em menores de dois anos ou detecção do antígeno GDH e/ou toxinas em amostra fecal de crianças com idade igual ou maior de 2 anos.	30
Tabela 3 - Variáveis clínicas e laboratoriais associadas à infecção confirmada por <i>Clostridioides difficile</i> , pela presença de toxinas A ou B positiva em amostra fecal.	31
Tabela 4- Características clínicas e sintomas apresentados pelos pacientes que receberam e que não receberam tratamento para colite por <i>C.difficile</i> .	32
Tabela 5- Características clínicas que foram associadas a chance de receber tratamento específico para infecção por <i>C.difficile</i> na análise univariada e multivariada.	35

## LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1- Critérios de inclusão e exclusão de pacientes no estudo.

23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C. difficile *Clostridioides difficile*

CEP Comitê de ética e pesquisa

CDI Infecção por *Clostridioides difficile*

CDT *C. difficile transferase*

Cdtloc Locus *Clostridioides difficile transferase*

CFTR Regulador transmembrana da fibrose cística

CNS Conselho Nacional de Saúde

CTI Centro de tratamento intensivo

EUA- Estados Unidos das Américas

FHEMIG Fundação Hospitalar do Estados de Minas Gerais

GDH Glutamato desidrogenase

IRAS Infecção relacionada à assistência à saúde

UNI II Unidade de internação II

UNI III Unidade de internação III

TcDa exotoxina A Proteína correspondente à enterotoxina A produzida por *C. difficile*

tda Gene que codifica a enterotoxina A produzida por *C. difficile* TcdB Proteína correspondente à enterotoxina B produzida por *C. difficile*

TcdB Proteína correspondente à enterotoxina B produzida por *C. difficile*

tdB Gene que codifica a enterotoxina B produzida por *C. difficile*

PaLoc loci de patogenicidade do organismo

## SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	10
1.1 Epidemiologia .....	10
1.2 Patogênese .....	11
1.3 Infecção X colonização .....	13
1.4 Manifestações clínicas.....	14
1.5 Diagnóstico.....	16
1.6 Prevenção e tratamento .....	18
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo Geral .....	21
3.2 Objetivos Específicos .....	21
4. MÉTODO .....	22
4.1 Delineamento.....	22
4.2 Cenário de estudo .....	22
4.3 Critérios de inclusão:.....	23
4.4 Critérios de exclusão: .....	23
4.5 Definição dos grupos caso-controle: .....	23
4.6 Variáveis.....	24
4.8 Coleta de dados .....	25
4.9 Análise estatística .....	26
5. ASPECTOS ÉTICOS .....	27
6. RESULTADOS:.....	28
7. DISCUSSÃO.....	35
8-CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
9. REFERÊNCIAS .....	41
10-ANEXOS .....	47

## 1-INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Epidemiologia

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) é um bacilo GRAM positivo anaeróbio e formador de esporos de transmissão fecal oral (BRASIL,2021). Apresenta-se como bastonete móvel pertence à família Clostridiaceae, ordem Clostridiales, classe Clostridia e divisão Firmicutes (LAWSON,2016).

Pode ser isolado no intestino humano e de animais como cão, cavalos e suínos, além de ambientes como solo e água (VOTH,2005). Possui diversidade genética, incluindo cepas patogênicas e não patogênicas, com potencial de causar infecção (KUIJPER,2006; MARTIN,2016). A infecção por *C. difficile* pode causar quadros leves com diarreia ou formas mais graves com megacólon tóxico, sepse, perfuração ocasionando em morte (BALASSIANO,2012). Trata-se de um grave problema de saúde pública que requer medidas para evitar a disseminação nos serviços de saúde (DALE,2008; BRASIL,2021). Com o aumento de casos de *C. difficile* em todo o mundo, o conhecimento de cepas circulantes globalmente torna-se importante para caracterização dos dados epidemiológicos (DESPESTEL, 2013; LESSA,2012; MARTIN,2016).

Em 1935, o *C. difficile* foi identificado como *Bacillus difficile* devido à dificuldade de cultivo deste microrganismo. Pouco tempo depois foi denominado *Clostridium difficile*. Em 2016, baseado em análises fenotípicas passou a ser classificado como *Clostridioides difficile* (LAWSON,2016).

Nos últimos anos, houve um aumento da incidência da diarreia por *C. difficile*, assim como da mortalidade associada à infecção (BALASSIANO,2012; LESSA,2012). Surto foram registrados de surtos nos Estados Unidos e Canadá. Este aumento de casos foi observado nos anos 2000 após o surgimento de uma nova cepa de *C. difficile*, designada BI, NAP1 ou ribotipo 027 (BALASSIANO,2012; PEREIRA, 2022).

Marra et al (2020) em uma revisão sistemática e meta-análise com objetivo de descrever a incidência de infecção por *C. difficile* avaliaram 13 estudos realizados nos Estados Unidos da América publicados após os anos 2000, quando surgiu a cepa BI/NAP/027. Nesta revisão encontraram uma taxa de incidência de 0,8 casos por 1.000 pacientes-dia.

Na Europa também houve aumento da incidência associada a surtos, primeiro no Reino

Unido seguido na Holanda, Bélgica e França, sendo coincidente com o surgimento da nova cepa. Em 2011 no Chile foram descritos dois casos de infecção causada pela cepa BI/NAP/027 (DE OLIVEIRA,2017).

Pouco se sabe em relação aos casos de infecção por *C. difficile* em países da América Latina, pois são necessários mais estudos acerca do assunto (BALASSIANO,2012). No Brasil há poucos dados epidemiológicos sobre a incidência de infecção por *C. difficile*, como faltam estudos a respeito da disseminação, do espectro de genes toxigênicos e resistência a antibióticos (TRINDADE,2019).

Um estudo realizado no Ceará avaliou 56 amostras fecais de 48 pacientes pediátricos, que apresentaram diarreia de início hospitalar ou comunitária. O objetivo foi caracterizar a ocorrência de infecção de *C.difficile* em crianças de 18 meses a 18 anos. Houve positividade para toxinas da bactéria em 30,4% das amostras e identificados ribotipo 046 com novo pulsotipo 1174, ribotipo 106 com NAP11 0499, ribotipo 002 com novo pulsotipo NML1234 e os ribotipo 143, 133 e 012 (NOGUEIRA,2019).

Houve um aumento de casos e de gravidade da infecção por *Clostridium difficile* desde a virada do século 21. Diante disso, métodos de vigilâncias são importantes para monitorar a incidência e caracterizar a epidemiologia molecular das estirpes desse microrganismo (DEPESTEL, 2012).

## **1.2 Patogênese**

A colonização por microrganismos do corpo humano inicia no nascimento e em torno de dois anos de idade a criança tem uma microbiota semelhante ao adulto. A microbiota é formada por uma comunidade complexa de bactérias, fungos e vírus. Nos primeiros dias de vida, o recém-nascido entra em contato com microrganismos durante a via de parto, em seguida o ambiente e a alimentação passam a contribuir também com a formação da microbiota (LEITE, 2014; SEMON, 2021).

A microbiota desempenha importantes papéis como amplificar a função nutricional do intestino e funciona como um agente regulador do desencadeamento da resposta imune. Acontecem interações entre hospedeiros e os microrganismos da microbiota humana com benefícios desta associação na fisiologia e proteção contra doenças e infecções. A microbiota intestinal possui diversos microrganismos comensais, estima-se de 400 a 1000 espécies diferentes (FRANCA, 2021).



O desequilíbrio da microbiota intestinal pode causar doenças pela eliminação de microrganismos necessários ou por permitir o crescimento de bactérias patogênicas. Por exemplo, após a exposição a alguns medicamentos e a supressão da microbiota intestinal, *C. difficile* é capaz de proliferar e expressar enterotoxinas, conduzindo à inflamação do cólon (MURRAY, 2017). A microbiota indígena protege contra a colonização de *C. difficile* na parede intestinal, entretanto a terapia com antimicrobianos altera a microbiota normal, favorecendo a infecção (FRANCA, 2021). Os antibióticos são a segunda classe de medicamentos mais utilizada em hospitais e responsável por 20 a 50% das despesas hospitalares com medicamentos. Também são muito prescritos em larga escala em nível ambulatorial, aumentando o risco de infecção por *C. difficile* (BRASIL, 2017 A).

O *Clostridioides difficile* possui cepas patogênicas e não patogênicas. As cepas não patogênicas colonizam o cólon, entretanto não causam infecção. Já as cepas patogênicas de *C. difficile* produzem duas exotoxinas, A (TcDA) e B (TcDb), que são os principais fatores de virulência. Essas toxinas são geradas por genes *tcdA* e *tcdB*, produzidas em região denominada PaLoc, ou seja, locus de patogenicidade, e expressas conforme condições ambientais e reguladores globais (PEREIRA,2014; RUPUNIK, 2005). As cepas não patogênicas podem receber por transferência vertical os genes PaLoc, tornando-as, portanto patogênicas (DI BELLA,2016; MURRAY,2017; PEREIRA,2014; SOLOMON, 2012;).

Algumas cepas de *C. difficile* produzem uma terceira toxina denominada *Clostridioides difficile* transferase (CDT), uma toxina binária localizada em outro locus de patogenicidade, denominado CdtLoc (TRINDADE,2019). Essas cepas podem sintetizar CDT quando estão ausente TcdA e TcdB, embora já tenha sido isolada em fezes de paciente com colite, seu papel na infecção de *C. difficile* não está totalmente claro (DI BELLA,2016).

A toxina A é quimiotática para neutrófilo, estimulando a infiltração de neutrófilos polimorfonucleares no íleo, com liberação de citocinas. A toxina A também tem efeito citopático, resultando no rompimento da junção célula-célula, aumentando a permeabilidade da parede intestinal com subsequente diarreia. A toxina B causa despolimerização de actina com destruição do citoesqueleto da célula. Ambas as toxinas podem ser encontradas nas fezes de pacientes com a infecção por *C. difficile* (DI BELLA,2016; MURRAY,2017).

### 1.3 Infecção X colonização

A colonização do intestino inicia após o nascimento com o contato com as superfícies ambientais e a microbiota materna. A taxa de colonização de *C.difficile* está associada a exposição ao ambiente entretanto não é considerado o único fator ao aumento da suscetibilidade à infecção. Provavelmente são mecanismos multifacetados que confere fator de proteção contra a infecção como fatores microbianos ambientais e do hospedeiro. A colonização de bebês por *C.difficile* também pode ocorrer entre o nascimento e o desmame e não está esclarecido se essa bactéria é associada a uma microbiota específica (SEMON,2021).

A colonização é a presença da bactéria em algum sítio corporal, entretanto não há alterações das funções do órgão ou resposta inflamatória. A infecção acontece quando há multiplicação em grande quantidade dos microrganismos com invasão celular ou produção de toxinas que causam alterações orgânicas (BRASIL, 2021; MURRAY, 2017).

A infecção por *C.difficile* ocorre após a exposição aos esporos e desequilíbrio da microbiota intestinal (BALASSIANO, 2012). Após a ingestão dos esporos, no intestino delgado, ocorre a interação com germinantes moleculares como os ácidos biliares favorecendo a passagem dos esporos para a forma vegetativa e a multiplicação destes. Em sua forma vegetativa, o *C.difficile* começa a colonizar o intestino do paciente suscetível, produzindo as toxinas responsáveis pela doença infecciosa (DELLIT, 2007; MARTIN, 2016; NICHOLSON, 2015; PEREIRA, 2022; SOLOMON, 2012).

É importante esclarecer que não são todos os pacientes colonizados que desenvolvem a infecção, que depende de fatores como a patogenicidade e a expressão de fatores de virulência pelo *C.difficile*. Alguns fatores podem dificultar o diagnóstico de infecção por *C.difficile*, devido à alta taxa de colonização assintomática, especialmente em menores de dois anos. A idade e a presença de fatores de riscos devem ser consideradas no momento da solicitação dos testes diagnósticos (LEINERT, 2023).

Estima-se que até 70% dos lactentes podem ser colonizados por *C. difficile*, incluindo cepas toxigênicas, e por isso recomenda-se que não sejam testados rotineiramente os lactentes (BRYANT, 2009). Crianças entre um a dois anos de idade podem ser considerados para testes uma vez que outras etiologias tenham sido avaliadas. Segue-se um declínio na prevalência com a idade, de modo que crianças maiores de dois anos com diarreia, expostas a um curso recente de antibióticos ou hospitalização, ou com comorbidades subjacentes que as colocam em risco

de infecção por *C.difficile*, devem ser consideradas para teste (SCHWENKS, 2021).

#### **1.4 Manifestações clínicas e fatores de riscos**

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, diarreia pode ser definida pela ocorrência de três ou mais evacuações amolecidas ou líquidas nas últimas 24 horas. A diminuição da consistência habitual das fezes é um dos parâmetros considerados (BRASIL, 2017 B). Em pacientes pediátricos também é importante avaliar outros diagnósticos diferenciais quando há diarreia. Deve se considerar vários distúrbios gastrointestinais como síndrome do intestino irritável pós infecção, doença celíaca, uso de medicações que podem causar diarreia além de outros microrganismos entéricos como *Escherichia coli* patogênica ou rotavírus, salmonella, shigella ou campylobacter (SATTLE,2021).

A infecção pelo *C. difficile* na população pediátrica possui amplo espectro de apresentações clínicas, variando desde casos assintomáticos até casos graves que representam 5% a 10% do total (BALASSIANO, 2012; BRYANT, 2018). Os casos leves manifestam-se geralmente com fezes aquosas sem sangue ou muco, com acometimento sistêmico discreto e evolução autolimitada (SHEN,2012). Casos graves caracterizam-se por diarreia intensa, com mais de 10 episódios diários, presença de muco e sangue, acometimento sistêmico intenso, com febre, dor abdominal, náuseas e vômitos (PEREIRA,2022). Alterações laboratoriais como leucocitose, hipoalbuminemia e elevação de creatinina podem estar presentes. Também pode ocorrer em crianças a colite pseudomembranosa, caracterizada por uma inflamação intensa do cólon, e que pode evoluir com megacólon tóxico ou perfuração (KIM, 2021; DE OLIVEIRA,2017).

O principal fator de risco para infecção pelo *C. difficile* é o uso de antibioticoterapia prolongada ou de largo espectro nos 30 dias precedentes ao início dos sintomas, capaz de destruir a flora habitual que seria responsável por prevenir a colonização pelo microrganismo (BRASIL,2017; KIM 2012). Dentre os antimicrobianos, as fluoroquinolonas, cefalosporinas, clindamicina e os carbapenêmicos são mais frequentemente associados à sua emergência, entretanto, qualquer antimicrobiano, mesmo de uso ambulatorial, é capaz de alterar a microbiota intestinal (NICHOLSON,2015).

Um estudo de coorte retrospectivo com adultos concluiu que a exposição cumulativa a antibióticos antes da admissão hospitalar é o maior contribuinte para o risco de infecção por *Clostridioides difficile* subsequente. A maioria das classes de antibiótico apresenta algum risco,

que varia de acordo com o medicamento e a via (WEBB, 2022). No ano de 1978, *C. difficile* foi mencionado como a principal bactéria causadora de colite pseudomembranosa associada a antibióticos, frequentemente clindamicina. O uso crescente de penicilinas e cefalosporinas também foram associados ao aumento de casos de colite pseudomembranosa por *C. difficile* (DE OLIVEIRA,2017).

Outros fatores de risco para infecção avaliados em estudos em adultos são: internação hospitalar ou institucional prolongada nas 12 semanas anteriores ao início dos sintomas; uso de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas de receptores H2, doença inflamatória intestinal, desnutrição ou imunossupressão em geral. Outros fatores também são considerados como a utilização de sonda nasogástrica, fibrose cística, cirurgia gastrointestinal prévia, gastrostomia ou jejunostomia (MCDONALD, 2019; SAMMONS,2013).

Os inibidores da bomba de prótons surgiram na década de 1980, com o objetivo de tratar distúrbios gástricos promovendo a redução na produção de ácido clorídrico. O omeprazol, primeiro representante da classe, é o mais utilizado no Brasil. O uso prolongado desse medicamento pode ser prejudicial, favorecendo doenças e interações com outras medicações (SALGADO, 2019).

As doenças inflamatórias intestinais são condições crônicas que provocam inflamação da parede e do revestimento intestinal. A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa são exemplos de doenças inflamatórias que ocorrem na infância. As doenças inflamatórias intestinais são caracterizadas por dores abdominais, cólicas, diarreias e sangramentos, aderência de alças, fissuras e outras manifestações extra intestinais (MARANHÃO,2015).

Entende-se por desnutrição uma condição clínica decorrente de uma deficiência relativa ou absoluta, de um ou mais nutrientes essenciais. A causa pode ser primária quando o indivíduo tem uma baixa ingestão (quantitativa ou qualitativa) de calorias e nutrientes. A desnutrição pode também ser secundária, quando a ingestão de alimentos torna se insuficiente devido às necessidades energéticas aumentadas ou outro fator não relacionado à alimentação. A digestão e absorção deficientes, anorexia, alergia ou intolerância, verminoses e patologias são exemplos de desnutrição secundária. Devido a desnutrição o indivíduo pode ficar mais sujeita a infecções devido perda muscular e por causa da perda muscular esquerda nas defesas corporais. (RECINE, 2003).

A desnutrição, doenças infecciosas e diarreias importantes podem causar hipoalbuminemia, por consumo desta proteína ou por perdas intestinais. A albumina sérica é uma proteína

abundante no plasma e representa o principal contribuinte da pressão oncótica plasmática. Há estudos que mostraram uma associação entre infecção por *C.difficile* e hipoalbuminemia (FANALI, 2012; RECINE,2003).

Sondagem ou cateterismo gástrico é a inserção de um cateter flexível, através da cavidade nasal ou oral até o estômago com o objetivo de esvaziamento gástrico, lavagem e descompressão ou para administração de alimentos, soluções e medicamentos. As sondas gástricas são geralmente mais curtas e calibrosas e de material mais rígido. Já a sondagem nasoentérica (SNE), conhecida também como sondagem transpilórica ou jejunal, é a introdução da sonda até o duodeno, passando pelo esôfago, estômago e piloro. Sondas nasoentéricas são longas, finas, maleáveis, radiopacas, com fio-guia flexível e ponta distal com peso para facilitar sua progressão (PBH, 2016).

A fibrose cística é uma patologia genética autossômica recessiva, que decorre de anormalidades estruturais e disfunção do gene CFTR (regulador transmembrana da fibrose cística). Essa disfunção afeta o transporte de íons, ocasionando desidratação e secreções corporais mais viscosas e espessas. O acúmulo de muco pode gerar inflamação tornando o ambiente mais propício ao crescimento bacteriano podendo ter complicações nos sistemas respiratório, reprodutivo e digestivo (DE ARAÚJO, 2022

Esses fatores de risco foram associados à infecção por *C.difficile* em adultos e idosos, entretanto, ainda são necessários mais estudos que avaliem os fatores de risco para esta infecção nos pacientes pediátricos (PEREIRA, 2022; WEBB, 2020).

## 1.5 Diagnóstico

Apesar da patogênese da infecção por *C.difficile* ser complexa e ainda não totalmente compreendida, há evidências de que a produção de toxinas pelos bacilos seja necessária para o adoecimento (SCHWENK, 2021).

Pacientes que possuem critérios para a realização de teste para *C.difficile* são aqueles com quadro agudo, novo aparecimento de mais de três episódios de fezes não formadas em um período de 24 horas (MCDONALD, 2019). São disponíveis teste para a detecção tanto de toxinas de *C.difficile* quanto para identificação do organismo, porém cada um apresenta limitações e não há consenso sobre qual a melhor aplicação desses testes para população

pediátrica (SCHWENK, 2021).

Para um melhor diagnóstico é necessário a combinação de achados clínicos, detecção do microrganismo por cultura ou por detecção das toxinas, ou evidência de colite e a ausência de outra etiologia para a diarreia (SCHWENK,2021; MCDONALD,2018). São testes diagnósticos disponíveis para detectar *C.difficile*: cultura toxigênica (TC), imunoenensaio enzimático (EIA) para antígeno glutamato desidrogenase (GDH), teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) ou toxinas *C.difficile* A /B (SCHWENKS, 2021).

A cultura toxigênica (TC) detecta cepas toxigênicas de *C.difficile*, é um exame tecnicamente complexo, de trabalho intensivo, com o tempo para resultado em torno de três a seis dias. Esse teste possui alta sensibilidade e especificidade. Tradicionalmente, este teste é padrão-ouro para identificação dos bacilos, porém é demorado e pouco utilizado em cuidados clínicos de rotina (KOCIELE, 2019; SCHWENK, 2021).

O teste de glutamato desidrogenase por EIA detecta enzima metabólica do bacilo. Não utiliza mão de obra altamente qualificada, sendo de alta sensibilidade, mas baixa especificidade. A enzima metabólica é produzida por cepas toxigênicas e não toxigênicas, por isso em casos de resultados positivos, deve ser associado outro teste confirmatório (KOCIELE, 2019; SCHWENK, 2021).

O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) detecta genes da toxina *C.difficile* ( *tcdA* / *tcdB*), fácil de ser aplicado e possui alta sensibilidade e especificidade analítica; baixa especificidade clínica. Outro teste disponível é Toxina EIA que detecta o *C.difficile* e toxinas, o manuseio é tecnicamente simples. Esse teste possui baixa sensibilidade e alta especificidade (KOCIELE, 2019).

O ensaio de citotoxicidade de cultura celular é um teste tecnicamente complexo, de trabalho intensivo que detecta *C.difficile* toxina(s), precisa de 48 horas para ter uma resposta e possui alta sensibilidade e especificidade (SCHWENK, 2021).

No hospital do presente estudo é utilizado um teste rápido de imunocromatografia, popularmente conhecido como teste rápido. Durante o ensaio, o antígeno GDH, a toxina A e/ou toxina B quando presentes na amostra, ligam-se aos anticorpos revestidos sobre as partículas de ourocoloidal e formam um complexo antígeno-anticorpo/ourocoloidal. Após a ligação esse complexo move-se pela membrana cromatográfica, por ação capilar, para a região da linha teste (T) em que anticorpos específicos anti-Clostridioides GDH, antitoxina A e/ou toxina B estão

imobilizados, gerando uma linha colorida na região da linha teste indicando resultado reagente. Em caso de amostra ausente de antígenos GDH, toxina A e/ou B específicos do *C.difficile*, nenhuma linha colorida será formada no local de linha teste (T) indicando um resultado não reagente. Sempre deverá colorir a linha de controle - C (HANGZHOU ALLTEST BIOTECH, 2021).

O teste para detecção de GDH possui sensibilidade variando entre 71% e 100% e a especificidade, de 67% a 99% sem distinguir cepas toxigênicas das não toxigênicas. O valor preditivo negativo (VP-) é alto, entre 95% e 100%, enquanto o valor preditivo positivo (VP+) é baixo, variando de 34% a 50% (PEREIRA, 2022; SCHWENK, 2021). Já o teste rápido para detecção de toxinas A e B tem sensibilidade variando entre 50% e 85%, especificidade alta, variando entre 90% e 99%. Os resultados negativos não excluem a hipótese, considerando que a sensibilidade pode ser de 50% (PEREIRA, 2022).

## 1.6 Prevenção e tratamento

Prevenir a infecção por *C.difficile* é uma prioridade para minimizar os impactos adversos à saúde, e prejuízos financeiros desta infecção tanto nos serviços de saúde quanto na comunidade. Os “pacotes” de prevenção de infecções têm desempenhado um papel importante diminuindo o risco de infecção por *C.difficile* em adultos hospitalizados e entende-se que sejam igualmente importantes para pacientes pediátricos. O pacote de prevenção inclui as medidas de precauções de isolamento/contato do paciente infectado, higiene das mãos, desinfecção ambiental e intervenções de gestão do uso de antimicrobiano (SAVAGE, 2021).

As medidas de precauções de contato, incluindo isolamento do paciente em quarto privativo e uso de equipamentos de proteção individual pelos profissionais de saúde (capote e luvas), são recomendados como parte dos cuidados de rotina para todos os pacientes com infecção por *C.difficile* (MCDONALD, 2017).

A higienização das mãos deve ser realizada antes e após o atendimento a um paciente com infecção por *C.difficile*. A desinfecção ambiental é fundamental para prevenir a transmissão do bacilo, uma vez que os esporos podem sobreviver no ambiente por meses após o paciente ter saído de uma sala. Um agente esporicida, como hipoclorito de sódio, é recomendado para desinfecção do ambiente, pois têm sido associados a reduções nas taxas de infecção (SAVAGE, 2021).

De acordo com McDonald (2018), tanto o metronidazol quanto a vancomicina são

recomendados para o tratamento de crianças com um episódio inicial ou primeira recorrência de infecção por *C.difficile* não grave. Para episódio inicial de infecção grave, recomenda-se vancomicina oral em vez de metronidazol.

O transplante de microbiota fecal vem ganhando notoriedade como opção terapêutica para distúrbios relacionados à microbiota intestinal. As fezes de doadores saudáveis, após triagem, são introduzidas no trato gastrointestinal de um doente com o objetivo de corrigir a disbiose e promover a recuperação da microbiota intestinal. Alguns pacientes se beneficiam do transplante de microbiota fecal em casos de infecção recorrente ou refratária por *C. difficile*. As vias de administração das fezes doadas podem ser realizadas através de pílulas orais, sondas nasogástricas, sondas nasoentéricas, enemas ou durante procedimentos endoscópicos ou colonoscópicos (BERNARD,2021; TERRA, 2020). O método não é regulamentado e ainda apresenta preocupações em relação a segurança para os pacientes (BERNARD,2021).

O transplante de microbiota fecal não é uma realidade rotineira no Brasil, entretanto pode se considerar como tratamento para pacientes pediátricos com recorrência de infecção por *C.difficile* após tratamento com antibióticos, sendo uma recomendação fraca com qualidade de evidência muito baixa (MCDONALD ET AL 2018, TERRA, 2020).



## 2. JUSTIFICATIVA

A diarreia por *C.difficile* está entre as principais causas de infecções relacionadas à assistência à Saúde (IRAS). Considerando que o principal fator de risco para infecção pelo *C.difficile* é o uso prévio de antibioticoterapia prolongada ou de largo espectro, sua taxa de incidência é considerada um dos principais indicadores de desfecho microbiológico, sendo utilizada para o monitoramento dos programas de uso racional de antimicrobianos. Seu diagnóstico, portanto, impacta não só no manejo clínico do próprio paciente, mas também na avaliação da qualidade das estratégias adotadas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e da adesão da equipe assistencial às rotinas adequadas de higienização das mãos, limpeza e desinfecção de ambientes e equipamentos.

Apesar do uso recorrente de antimicrobianos na população pediátrica, a epidemiologia específica da infecção por *C.difficile* ainda é pouco estudada nesse grupo de pacientes. Deste modo, estudos sobre a temática, como o presente trabalho, são relevantes no sentido de investigar e auxiliar na compreensão de possíveis fatores de risco específicos da idade, podendo servir de substrato para debates e direcionamento de políticas internas de vigilância e controle da infecção em contexto hospitalar.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência de infecção por *C.difficile* no Hospital Infantil João Paulo II e identificar fatores de risco associados à infecção em crianças e adolescentes.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar evolução clínica de pacientes pediátricos com diagnóstico suspeito e confirmado para infecção pelo *C.difficile*.
- Identificar fatores de risco associados à maior chance de receber tratamento específico para a infecção.
- Avaliar os desfechos clínicos em pacientes tratados para infecção por *C.difficile*.

## 4. MÉTODO

### 4.1 Delineamento

Trata-se de estudo caso-controle, realizado por vigilância ativa de todas as crianças entre zero e 18 anos internados no Hospital Infantil João Paulo II - Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), abordados como caso suspeito de *C.difficile*, no período de julho de 2019 a maio de 2022.

Para avaliar os fatores de risco associados à infecção por *C.difficile*, o grupo caso, foi composto por crianças menores de dois anos com sinais e sintomas da infecção e com exame de toxina A e/ou B positivo em amostra fecal e pacientes maiores ou igual a dois anos, também com sinais e sintomas da infecção, e com exame de GDH positivo e/ou toxina A e/ou B. O grupo controle foi composto por pacientes que apresentavam sintomas da infecção, mas com exames negativos e que não receberam tratamento específico.

Para avaliar as variáveis que foram associadas ao tratamento específico para a infecção, comparou-se o grupo tratado com o grupo não tratado, independente dos resultados de exames específicos ou idade.

### 4.2 Cenário de estudo

A pesquisa foi realizada em um hospital público pediátrico, o qual possui 143 leitos, sendo distribuídos em 16 leitos de terapia intensiva, 72 leitos de unidade de internação clínica, 30 leitos de doenças infecto parasitárias, 18 leitos de semi internação. É referência para o estado em urgência e emergência.

O hospital possui atendimento de emergência, clínica, dermatologia, endocrinologia, gastroenterologia, genética, hematologia, infectologia, medicina intensiva, medicina paliativa, neurologia, pneumologia e reumatologia. Possui ainda serviços de apoio em cirurgia pediátrica, fonoaudiologia, psicologia, serviço social, terapia ocupacional, terapia nutricional e pedagogia. Atende também pacientes com doenças raras e infectocontagiosas e possui ambulatórios e serviços especializados. O serviço possui assistência também por meio do Programa Cuidar, ligado à atenção domiciliar.

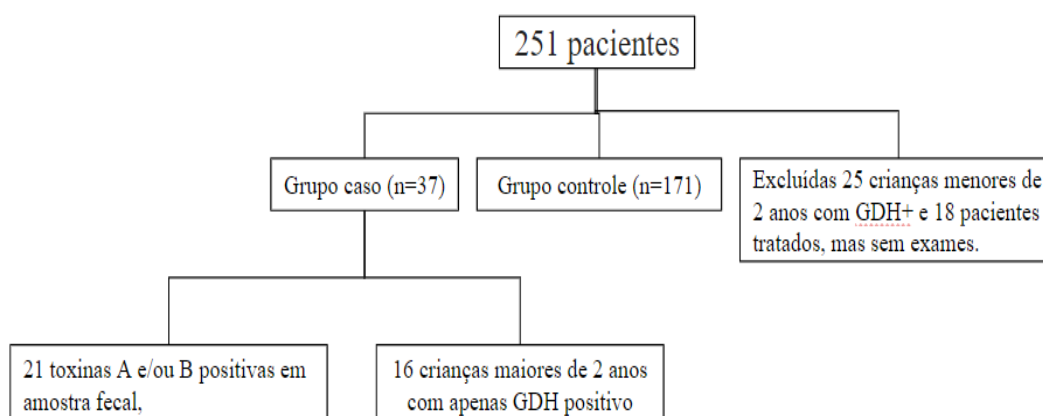
#### 4.3 Critérios de inclusão:

1. Paciente maior de dois anos com quadro diarreico, iniciado após 48 horas de internação hospitalar, independente da presença de fator de risco ou sinais de gravidade clínica.
2. Paciente maior de dois anos com quadro diarreico, iniciado em ambiente domiciliar ou hospitalar, em vigência ou com passado de tratamento antimicrobiano prolongado e/ou de largo espectro, ou outros fatores de risco, independentemente do tempo de internação e de gravidade clínica.
3. Paciente menor que dois anos com quadro diarreico, iniciado após 48 horas de internação hospitalar, associada à presença de fatores de risco para infecção por *C.difficile*, desde que excluídos outros diagnósticos mais prováveis, considerando possibilidade de colonização assintomática.

#### 4.4 Critérios de exclusão:

1. Paciente com quadro diarreico iniciado em contexto comunitário, sem fator de risco para infecção por *C. difficile*.
2. Paciente que não apresente sintomas gastrointestinais, independentemente da solicitação de exame específico para *C. difficile*.

Fluxograma 1-Critérios de inclusão e exclusão.



#### 4.5 Definição dos grupos caso-controle:

Para a avaliação dos fatores de risco associados à infecção por *C.difficile*, o grupo caso foi composto por pacientes de qualquer idade com diagnóstico confirmado pela detecção das

toxinas A e/ou B e pacientes maiores de dois anos com GDH positivo e/ou toxinas A ou B em amostra fecal. Crianças menores de dois anos que apresentaram apenas GDH positivo, não entraram no grupo caso, porque a taxa de colonização nesta faixa etária é muito grande, assim como é mais difícil excluir outras causas de diarreia em lactentes.

Para compor o grupo controle, optou-se por considerar pacientes com testes diagnósticos negativos e que não receberam tratamento específico para infecção por *C. difficile*. Desta forma, reduziu-se a chance de que pacientes com resultados falsos negativos entrassem no grupo controle. Tabela 1-Definição dos grupos caso e controle.

Tabela 1-Definição dos grupos caso e controle.

Grupo caso	Grupo controle
Sinais e sintomas da infecção e com exame de toxinas A e/ou B positivo em amostra fecal.	Pacientes com testes diagnósticos negativos e que não receberam tratamento específico para infecção por <i>C. difficile</i> .
Exame de GDH positivo e/ou toxinas A e/ou B.	

## 4.6 Variáveis

### Demográficas

Idade: em anos. Como a colonização assintomática é mais prevalente em menores de dois anos, os pacientes foram categorizados em maiores ou menores de dois anos.

Sexo: masculino ou feminino.

### Clínicas

Presença de diarreia, febre, vômitos, distensão ou dor abdominal.

### Preditores

Uso prévio de antibióticos, internação hospitalar ou institucional nas 12 semanas anteriores ao início dos sintomas, uso de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas H2, ter doença inflamatória intestinal, desnutrição, imunossupressão, fibrose cística, instabilidade hemodinâmica e acidose metabólica. O uso de sonda nasogástrica e ter tido cirurgia gastrointestinal prévia também foram avaliados.

## **Laboratoriais**

Presença de leucocitose ou hipoalbuminemia, resultado de exame específico para *C.difficile*, resultado de exames de imagem.

## **Tratamento**

Vancomicina oral, metronidazol por via oral ou venosa e tratamento combinado com vancomicina oral e metronidazol venoso.

## **Desfechos clínicos**

Persistência da diarreia, recidiva ou óbito.

Pacientes que continuaram com sintomas de diarreia após término do tratamento foi considerado como persistência da mesma. A recidiva *por C. difficile* foi definida como novo episódio de colite que ocorreu dentro de 8 semanas após um episódio anterior resolvido com tratamento. Para o desfecho óbito foi considerado pacientes que faleceram e estavam em tratamento para infecção por *C. difficile*, independente de outras causas.

## **4.8 Coleta de dados**

A coleta de dados dos casos suspeitos de infecção ocorreu durante a busca ativa diária do Serviço de Controle de Infecção, através de leitura de prontuários, e discussão beira leito com os médicos assistentes. O laboratório de análises clínicas enviou mensalmente, através de e-mail, a planilha com nomes de todos os pacientes os quais foram realizados exames de diagnóstico de *C. difficile*.

Para a coleta de dados foi elaborada uma planilha, onde foram enumeradas as variáveis e foi utilizada uma base no Excel para a tabulação. Para a busca ativa foi utilizado como pista o compilado mensal de exames para pesquisa de *C.difficile* enviado pelo laboratório. As informações clínicas e laboratoriais foram obtidas através dos prontuários eletrônicos.

O exame diagnóstico de *C. difficile* foi realizado no laboratório de microbiologia da instituição, através da pesquisa de glutamato desidrogenase (GDH) e toxinas A e B.

Devido a falta de kit esporadicamente na unidade, as amostras foram enviadas para um laboratório parceiro. Neste laboratório parceiro eram realizados testes rápidos para identificação de glutamato desidrogenase (GDH) e não para identificação de toxinas.

Para a coleta de dados sobre os possíveis fatores de riscos presentes nas crianças e

adolescentes neste estudo, foram considerados: evoluções médicas escritas em prontuários, seguindo os critérios clínicos descritos na introdução deste trabalho. Para esse estudo levou-se em consideração os pacientes em uso de sonda nasointestinal ou sonda nasogástrica no momento da suspeita de infecção por *C. difficile*.

#### **4.9 Análise estatística**

Para avaliar os fatores de risco associados à infecção por *C. difficile* realizou-se análise comparativa entre o grupo caso, composto por crianças menores de dois anos com detecção de toxinas A e/ou B, e pacientes com idade maior ou igual a dois anos com exame GDH positivo e ou presença de toxinas; com o grupo controle, composto de pacientes com exames negativos e que não receberam tratamento específico para a infecção. As variáveis foram categorizadas e quantificadas por percentual de frequência e o teste estatístico qui-quadrado ( $X^2$ ) utilizado para comparar as proporções. Também foi realizada análise comparativa das crianças que receberam tratamento específico para infecção por *C. difficile* com aquelas que não foram tratadas, comparando dados laboratoriais, presença das toxinas A ou B, ter o teste GDH positivo e desfechos clínicos nos pacientes que foram tratados. Para avaliar o efeito dos fatores de risco no tratamento e desfecho de pacientes com infecção por *C. difficile*, o modelo de regressão logística foi utilizado. As variáveis que apresentaram um p-valor  $\leq 0,20$  na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Para determinar o *Odds Ratio* (OR) foi considerado intervalo de confiança de 95%, com o valor de  $p < 0,05$  como limiar de significância estatística.

## **5. ASPECTOS ÉTICOS**

Não foram feitas intervenções na rotina de atendimento dos pacientes durante a internação. Não realizou-se procedimentos ou coleta de material além daqueles que já fazem parte do protocolo de vigilância do serviço. Dessa maneira, não foi necessário a utilização do termo de consentimento livre e esclarecido. Os autores garantem o cumprimento da Resolução 196/96 do CNS-MS e a manutenção do sigilo quanto às informações pessoais dos sujeitos envolvidos, comprometendo-se a não divulgar nomes, iniciais, imagens ou qualquer dado que possibilite sua identificação.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, sob parecer: 3.452.901 (ANEXO 1). Foi aprovado pelo CEP UFMG sendo o número do Parecer: 6.074.262 (ANEXO 2).



## 6. RESULTADOS:

Entre julho de 2019 e maio de 2022, internaram no hospital 14.091 pacientes. No mesmo período 62 pacientes tiveram exames positivos para *Clostridioides difficile*, GDH e ou toxinas detectáveis em amostra fecal. A prevalência desta infecção no Hospital infantil João Paulo II no período foi de 0.004 e a taxa de densidade desta infecção por mil pacientes dia foi 4,4. Um total de 251 pacientes participaram deste estudo, sendo 131 (52.2%) do sexo feminino. A média de idade foi de quatro anos, com desvio padrão de 4,5, mínimo um mês e máximo 18 anos, entretanto 134 (53.4%) foram menores de dois anos.

Os sinais e sintomas apresentados pelas crianças durante a internação hospitalar que levaram os médicos a suspeita clínica e solicitar exames para *Clostridioides difficile* foram: diarreia (98.8%), febre (63.3%), vômitos (39.9%), distensão abdominal (35.9%) e dor abdominal (22.3%). Algumas crianças evoluíram com maior gravidade devido à diarreia importante, e 10.4% apresentaram instabilidade hemodinâmica com acidose metabólica. Entre os exames laboratoriais das crianças avaliadas, 25.6% apresentaram leucocitose e 18.4% hipoalbuminemia.

Diante destes sintomas, os médicos também avaliavam se o paciente apresentava algum fator de risco para infecção por *C.difficile*. Os fatores de risco apresentados pelas crianças avaliadas foram: uso de antibiótico prévio (84,5%), internação hospitalar prévia (46.2%), uso de inibidores de bomba de prótons (46.2%), uso de sonda nasogástrica (33.9%), cirurgia prévia do trato gastrointestinal (24.1%) doença inflamatória (10%), imunossupressão (6.8%), desnutrição (6.4%), ou ser portador de fibrose cística (1.2%). Entre as crianças que usaram antibiótico prévio à suspeita de infecção por *C.difficile*, 120 (47,8%) foram medicadas com cefalosporina, 84 (33,5%) com carbapenêmico, 41 (16%) com fluorquinolona, 23 (9%) com clindamicina.

Todas as crianças avaliadas coletaram exame de GDH e pesquisa das toxinas A e B para *Clostridioides difficile*, 15.9% foram GDH positivas e em 8.4% foi detectado pelo menos uma das toxinas. Sete crianças apresentaram imagem radiológica sugestiva de colite.

Entre os pacientes avaliados, 80 (31,9%) receberam tratamento para infecção por *Clostridioides difficile* com metronidazol ou vancomicina, e 19 (7,6%) receberam tratamento combinado de metronidazol venoso associado à vancomicina oral. Entre os pacientes tratados, 57 (71,3%) evoluíram com cura, 19 (23.8%) com recidiva, sete (8.75%) com diarreia persistente e três (3.8%) evoluíram para óbito.

Na análise dos fatores de risco associados à infecção, testou se haveria diferença estatística entre pacientes com infecção confirmada pela presença da toxina A e ou B e/ou GDH positivo em amostra fecal com um grupo de pacientes com exames negativos e que não foram tratados.

Como os testes diagnósticos realizados no hospital apresentam baixa sensibilidade para detectar a infecção, para que não fossem incluídos no grupo controle pacientes infectados, mas com teste falso negativo, optou-se por incluir neste grupo apenas os pacientes com exames diagnósticos negativos para as toxinas e GDH, e que não receberam tratamento específico.

Os fatores de risco que foram associadas à infecção por *C.difficile* em crianças foram: apresentar hipoalbuminemia (p-valor: 0,047); ter doença inflamatória prévia (p-valor: 0,005); ter imagem radiológica alterada (0,026) e instabilidade hemodinâmica (0,003) durante a colite. Os desfechos clínicos: óbito (0,034), recidiva (<0,001) e persistência da diarreia (0,001) também foram associados à infecção confirmada por *C.difficile* (Tabela 1). Ter sido medicado previamente com quinolonas também foi um fator de risco associado à ter toxinas A e ou B detectável (0,007) em amostra fecal (Tabela 2).

Tabela 2: Variáveis clínicas e laboratoriais associadas à infecção confirmada por *Clostridioides difficile*, pela presença de toxinas A ou B positiva em amostra fecal em menores de dois anos ou detecção do antígeno GDH e/ou toxinas em amostra fecal de crianças com idade igual ou maior de 2 anos de idade.

Variável	37 crianças com toxinas A e/ou B positiva ou GDH+ (%)	170 com exames negativos e não tratados (%)	p-valor*
Sexo feminino	17 (46)	88 (51,8)	0,831
Masculino	20 (54)	82 (48,2)	
Idade < 2 anos	7 (18,9)	95 (55,8)	<b>0,015</b>
>= 2 anos	30 (81,1)	75 (44,1)	
Uso de ATB prévio	31 (83,8)	145 (84,7)	1,0
Uso de quinolonas	11 (29,7)	27 (15,9)	0,174
Uso de cefalosporinas	21 (56,8)	76 (44,7)	0,532
Uso de clindamicina	2 (5,4)	21 (12,4)	0,384
Uso de carbapenêmicos	13 (35,1)	58 (34)	1,0
Uso de sonda nasogástrica	11 (29,7)	55 (32,4)	0,969
Desnutrição	4 (10,8)	9 (5,3)	0,269
Imunossupressão	2 (5,4)	11 (6,5)	1,0
Leucocitose	11 (29,7)	34 (20)	0,593
Hipoalbuminemia	13 (35,1)	26 (15,3)	<b>0,047</b>
Imagem radiológica alterada	4 (10,8)	3 (1,8)	<b>0,026</b>
Doença inflamatória	9 (24,3)	10 (5,9)	<b>0,005</b>
Inibidores de bomba	19 (51,3)	71 (41,8)	0,621
Internação prévia	22 (59,5)	71 (41,8)	0,313
Cirurgia trato gastrointestinal	14 (37,8)	34 (19,9)	0,118
Instabilidade hemodinâmica	9 (24,3)	9 (5,3)	<b>0,003</b>
Acidose metabólica	5 (13,5)	13 (7,6)	0,342
Óbito	2 (5,4)	0 (0,0)	<b>0,034</b>
Recidiva da diarreia	11 (29,7)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
Persistência da diarreia	4 (10,8)	0 (0,0)	<b>0,001</b>

Tabela 3: Variáveis clínicas e laboratoriais associadas à infecção confirmada por *Clostridioides difficile*, pela presença de toxinas A ou B positiva em amostra fecal.

Variável	21 crianças com toxinas A e/ou B positiva (%)	171 com exames negativos e não tratados (%)	p-valor*
Sexo feminino	10 (47,6)	89 (52,1)	0,982
Masculino	11 (52,4)	82 (47,9)	
Idade < 2 anos	7 (33,4)	95 (55,5)	0,355
>= 2 anos	14 (66,6)	76 (44,5)	
Uso de ATB prévio	17 (80,9)	145 (82,4)	1,0
Uso de quinolonas	11 (52,4)	27 (15,7)	<b>0,007</b>
Uso de cefalosporinas	11 (52,4)	76 (44,4)	0,832
Uso de clindamicina	2 (9,5)	21 (12,3)	1,0
Uso de carbapenemicos	9 (42,8)	58 (33,4)	0,743
Uso de sonda nasogástrica	7 (33,3)	55 (32,2)	1,0
Desnutrição	4 (19)	9 (5,3)	0,057
Imunossupressão	2 (9,5)	11 (6,4)	0,643
Leucocitose	7 (33,3)	34 (19,9)	0,405
Hipoalbuminemia	8 (38)	26 (15,2)	0,081
Imagem radiológica alterada	7 (33,3)	3 (2,64)	<b>&lt;0,001</b>
Doença inflamatória	6 (28,6)	11 (7,4)	<b>0,012</b>
Inibidores de bomba	11(52,4)	71 (41,5)	0,704
Internação prévia	13 (61,9)	71 (41,5)	0,392
Cirurgia trato gastrointestinal	7 (33,3)	34 (19,9)	0,405
Instabilidade hemodinâmica	5 (23,8)	9 (5,8)	<b>0,019</b>
Acidose metabólica	4 (19)	13 (7,6)	0,128
Óbito	2 (9,5)	0 (0,0)	<b>0,013</b>
Recidiva da diarreia	6 (28,6)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
Persistência da diarreia	2 (9,5)	0 (0,0)	<b>0,013</b>

Quando se analisou as características clínicas e os sintomas apresentados pelos pacientes que receberam e não receberam tratamento específico para infecção por *C.difficile*, detectou-se alguns dados clínicos que foram estatisticamente associados ao tratamento: ter exames de GDH e ou toxinas detectáveis em amostra fecal ( $< 0,001$ ), internação anterior (0,029), ter recebido inibidores de bomba (0,029), ter doença inflamatória (0,006), já ter sido submetido à cirurgia do trato gastrointestinal (0,003), apresentar durante a colite instabilidade hemodinâmica ( $<0,001$ ) ou acidose metabólica (0,033) (Tabela 3).

Tabela 4: Características clínicas e sintomas apresentados pelos pacientes que receberam e que não receberam tratamento para colite por *C.difficile*

Variável	80 crianças receberam tratamento específico para colite N (%)	171 não receberam tratamento específico N (%)	p-valor*
Sexo feminino	43 (53,7)	88 (51,5)	0,735
Masculino	37 (46,3)	83 (48,5)	
Idade < 2 anos	40 (45)	94 (55)	0,462
>= 2 anos	40 (50)	77 (45)	
Febre	53 (66,2)	111 (64)	0,836
Vômitos	33 (41,2)	67 (39,2)	0,755
Distensão abdominal	30 (37,5)	60 (35)	0,710
Dor abdominal	19 (23,7)	37 (21,7)	0,708
Diarreia	80 (100)	168 (98,2)	0,233
Uso de ATB prévio	67 (83,7)	145 (84,8)	0,831
Uso de sonda nasogástrica	30 (37,5)	55(68,7)	0,405
Desnutrição	7 (8,7)	9 (5,2)	0,292
Imunossupressão	6 (7,5)	11 (6,4)	0,754
Leucocitose	26 (32,5)	38 (22,2)	0,086
Hipoalbuminemia	20(25)	26(15,2)	0,065
Imagem radiológica alterada	4 (5)	3 (1,7)	0.146
GDH positivo	40 (50)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>

Toxina A ou B positivo	21 (26,2)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
Internação prévia	45 (56,3)	71 (41,5)	<b>0,029</b>
Inibidores de bomba	45 (56,3)	71 (41,5)	<b>0,029</b>
Doença inflamatória	15 (18,8)	11 (6,4)	<b>0,006</b>
Cirurgia trato gastrointestinal	26 (32,5)	34 (19,8)	<b>0,033</b>
Instabilidade hemodinâmica	17 (21,2)	9 (5,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Acidose metabólica	13 (16,2)	13 (7,6)	<b>0,033</b>

Na análise univariada, a presença de algumas condições clínicas durante a internação hospitalar associaram a maior chance de que os pacientes recebessem tratamento específico para infecção por *C.difficile* (Tabela 4). Ter tido internação prévia aumentou a chance de receber tratamento em 81% (OR=1,81 IC95%: 1,06-3,10). O uso de inibidores de bomba de prótons aumenta a chance de receber tratamento em 81% (OR=1,81 IC95%: 1,06-3,10). Ter doença inflamatória aumentou a chance de três vezes (OR=3,13 IC95%: 1,35-7,26). Ter cirurgia do trato gastrointestinal aumentou a chance em 91% (OR=1,91 IC95%: 1,05-3,48). Se a criança evoluiu com instabilidade hemodinâmica a chance de receber tratamento específico para infecção por *Clostridioides* foi cinco vezes maior (OR=4,86 IC95%: 2,06-11,46). E se apresentou acidose metabólica a chance foi 2,4 vezes maior (OR=2,40 IC95%: 1,06-5,44).

Na análise multivariada, se a criança ou adolescente apresentou instabilidade hemodinâmica, a chance de receber tratamento específico para infecção por *C.difficile* foi 3,6 vezes maior (OR=3,59 IC95%: 1,39-9,26). Se a criança apresentou exames laboratoriais positivos para infecção por *C.difficile*, a correlação com o tratamento foi perfeita, porque todas elas receberam tratamento. Os outros fatores de risco não apresentaram associação com o tratamento na análise multivariada (Tabela 4).

Tabela 5: Características clínicas que foram associadas a chance de receber tratamento específico para infecção por *C.difficile* na análise univariada e multivariada.

Variável	Univariada OR (IC 95%)	Multivariada OR (IC 95%)
Internação prévia		
Não	1,00	1,00
Sim	1,81 (1,05-3,09)	1,47 (0,81-2,69)
Inibidores de bomba		
Não	1,00	1,00
Sim	1,81 (1,05-3,09)	1,41 (0,78-2,54)
Doença inflamatória		
Não	1,00	1,00
Sim	3,13 (1,35-7,26)	2,44 (0,96-6,18)
Cirurgia trato gastrointestinal		
Não	1,00	1,00
Sim	1,91 (1,05-3,48)	1,72 (0,87-3,40)
Instabilidade hemodinâmica		
Não	1,00	1,00
Sim	4,85 (2,06-11,5)	<b>3,59 (1,39-9,26)</b>
Acidose metabólica		
Não	1,00	1,00
Sim	2,39 (1,05-5,44)	1,43 (0,55-3,69)

Posteriormente, avaliou-se apenas nas crianças e adolescentes que receberam tratamento específico para infecção por *C.difficile* quais variáveis clínicas foram associadas ao desfecho cura e persistência da diarreia. Os pacientes que apresentaram acidose metabólica tiveram uma chance 8% menor de cura do que aqueles sem acidose (OR=0,08 IC95%: 0,02 - 0,34) e os pacientes com doença inflamatória prévia apresentaram uma chance seis vezes maior de persistência da diarreia após tratamento (OR=5,86 IC95%: 1,19-28,84) em análise univariada e multivariada.

## 7. DISCUSSÃO

Nesse estudo foram avaliadas 251 crianças que apresentaram suspeita de infecção e realizaram teste para detecção para o *C.difficile*. Destes, 62 pacientes tiveram testes laboratoriais positivos para infecção por *C.difficile*. Assim, a taxa de densidade de incidência foi de 4,4 por mil pacientes-dia no Hospital Infantil João Paulo II entre julho de 2019 e maio de 2022. A taxa encontrada neste estudo foi cinco vezes maior do que a taxa descrita em estudo de revisão e metanálise realizada no ano 2000 nos EUA (MARRA, 2020), entretanto foi menor do que a taxa de densidade de incidência de 9,2 casos/mil pacientes-dia detectada em um estudo também realizado em Belo Horizonte com adultos internados (DE SOUZA, 2021). Estas altas taxas de densidade de incidência em estudos brasileiros mostram a importância da implantação de medidas preventivas mais rígidas para conter infecções por *Clostridioides* em ambiente hospitalar.

Neste estudo realizado no Hospital Infantil João Paulo II, 47,8% dos pacientes avaliados foram do sexo masculino e a média de idade foi de quatro anos, com desvio padrão de 4,5, mínimo um mês e máximo 18 anos, entretanto 134 (53.4%) foram menores de dois anos, semelhante a estudos realizados em outros países. Uma coorte retrospectiva realizada na China, das 109 crianças com infecção por *C.difficile*, 58 eram meninos (53,2%), com idade média de 4,9 anos. (Li,2022). De forma semelhante, um estudo realizado nos EUA avaliou 196 pacientes com infecção por *C.difficile*, 53% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade mediana foi de sete anos. Não havendo diferença estatística em relação sexo, idade e raça (NICHOLSON,2015).

Em nosso estudo 98.8% das crianças apresentaram diarreia, seguido de febre (63.3%), vômitos (39.9%), distensão abdominal (35.9%) e dor abdominal (22.3%). Estudo realizado com 109 crianças com infecção por *C.difficile*, as principais manifestações das crianças com infecção foram diarreia, hematoquezia e dor abdominal (LI,2022). Outros autores relatam febre, dor abdominal e vômitos como principais sintomas (NICHOLSON,2015; PEREIRA,2022).

No estudo realizado no Hospital Infantil João Paulo II, em Belo Horizonte, Minas Gerais, o uso de antibiótico prévio não teve associação com infecção por *C.difficile*, entretanto, o uso prévio de quinolonas foi associada à infecção quando foram avaliados apenas os pacientes com toxinas A e ou B positivas (p-valor=0,007). Como o perfil do nosso hospital é de crianças graves e crônicas, a prevalência de uso prévio de antibióticos no grupo controle foi muito semelhante



ao dos pacientes infectados, o que contribuiu para a perda de diferença estatística entre os grupos.

A internação prévia aumentou a chance do paciente de receber tratamento em 81%. O ambiente hospitalar, assim como materiais médicos são reservatórios de esporos de *C.difficile* (BRASIL,2021). Internações recentes aumentam o risco de infecção, pois possibilita o contato potencial com os esporos (SAMADY,2014), conseqüentemente contribuindo para paciente receber tratamento específico.

Os inibidores de bomba de prótons são utilizados de forma preventiva para evitar úlceras gástricas de estresse em pacientes pediátricos em internação hospitalar (FREITAS,2021) entretanto, a supressão ácida aumenta infecções como pneumonia e colite associada ao *C.difficile* (BUENDGENS,2016; FREITAS,2021). Este estudo mostrou que os pacientes que utilizaram inibidor de bomba de prótons tiveram a chance aumentada em 81% para receberem tratamento específico para infecção por *C.difficile*. Em um estudo caso controle realizado com crianças de 1 a 18 anos, Turco (2010) observou que o uso de inibidores de bomba foi significativamente maior em pacientes que desenvolveram infecção por *C. difficile* e concluíram que os expostos à terapia com essa medicação podem ter um risco maior para desenvolver a infecção.

A disbiose subjacente e a inflamação intestinal ocasionam o desequilíbrio da microbiota intestinal contribuindo para o risco de colonização e infecção pelo *C. difficile*, possivelmente devido a internações recorrentes, uso de imunossupressores e antibióticos, além da própria doença inflamatória (CONRAD, 2021; ISSA, 2006). Um estudo retrospectivo e observacional avaliou pacientes com toxinas A e B positivas em amostra de fezes entre os anos de 2000 e 2005, detectando um aumento na taxa de infecção por *C. difficile* de 1,8% dos pacientes com doença inflamatória intestinal em 2004 para 4,6% em 2005 ( $p < 0,001$ ) (ISSA,2006).

Estudo prospectivo, comparativo e multicêntrico no qual participaram cinco países: Itália, Espanha, Israel, Croácia e Hungria avaliou 211 pacientes pediátricos internados ou ambulatoriais com diagnóstico de doença intestinal inflamatória, com objetivo de investigar infecção por *C.difficile*. Primeiro, os pacientes foram testados para toxinas A e B, e realizados novos teste seis e 12 meses após o primeiro. No mesmo período foram testados 212 pacientes com doença celíaca como caso controle, com intuito de verificar se outra doença intestinal conferia maior suscetibilidade à infecção por *C.difficile*. Os autores concluíram que pacientes com doença inflamatória intestinal tiveram aumento na detecção de *C.difficile* com a tendência de ter evolução mais grave da doença (MARTINELLI, 2014). Em nosso estudo ter doença inflamatória aumentou a chance do paciente receber tratamento específico para infecção por

*C.difficile* em três vezes (OR=3,13 IC95%: 1,35-7,26) em análise univariada.

A cirurgia do trato gastrointestinal pode ser um fator de risco para infecção, incluindo a implantação de sonda de gastrostomia, colectomia, ressecção do intestino delgado ou gástrica. Um estudo retrospectivo de cinco anos foi realizado nos EUA para avaliar a infecção por *C. difficile* no país. Para coleta dos dados foi utilizado um sistema nacional de atendimento a pacientes internados. As cirurgias de colectomia, ressecção do intestino delgado e ressecção gástrica foram associadas ao maior risco de infecção por *C. difficile* (ZEREY, 2007).

Uma das hipóteses para explicar porque as cirurgias do trato gastrointestinal associam-se a maior risco de infecção é de que a manipulação intestinal provoca alteração da microbiota, o que contribui para um desequilíbrio favorecendo a colonização por *C.difficile*. Outra hipótese é o uso de antibioticoprofilaxia por pacientes submetidos a cirurgia intestinal, podendo também alterar a microbiota intestinal (NICHOLSON, 2015). No presente estudo ter tido cirurgia do trato gastrointestinal aumentou a chance em 91% para receber tratamento específico.

Independentemente da etiologia, a diarreia pode causar complicações graves em pacientes hospitalizados, incluindo desnutrição, instabilidade hemodinâmica, acidose metabólica e colite pseudomembranosa potencialmente fatal (BARTEL, 2012).

A acidose metabólica é uma complicação decorrente principalmente da desidratação e perda de bicarbonato durante os episódios de diarreia e por isso correlaciona-se em pediatria frequentemente, com as síndromes gastrointestinais (KIMIA,2010). Nesse estudo, na análise univariada, pacientes que apresentaram acidose metabólica a chance foi 2,4 vezes maior (OR=2,40 IC95%: 1,06-5,44) para receber tratamento específico para infecção por *C.difficile*. Quando avaliado o desfecho cura, em pacientes com acidose metabólica, a chance de cura foi 8% menor em relação aos que não tiveram acidose metabólica.

Instabilidade hemodinâmica, é uma condição grave, ameaçadora da vida, caracterizada por hipoperfusão tecidual, taquicardia e queda da pressão arterial. Quando causada por quadros diarreicos a instabilidade hemodinâmica decorre de hipovolemia grave secundária às perdas volêmicas. Neste estudo realizado no Hospital Infantil João Paulo II, apresentar instabilidade hemodinâmica durante os episódios de diarreia foi um fator de risco que associou-se a infecção confirmada por *C.difficile* ( $p = 0,003$ ) e ao tratamento ( $p < 0,001$ ). Os pacientes com instabilidade hemodinâmica apresentaram uma chance quase quatro vezes maior de receber tratamento específico para infecção em análise multivariada (OR=3,59 IC95%: 1,39-9,26).

Pacientes com fibrose cística tem alta exposição a antibióticos e internações frequentes, entretanto baixas taxas de infecção por *C.difficile* são relatadas nesses pacientes. (PEREIRA,2022;). No HIJPII pacientes com fibrose cística não tiveram forte associação com a infecção por *C. difficile* apesar da alta exposição aos antibióticos e ao ambiente hospitalar.

Os desfechos clínicos: óbito (0,034), recidiva (<0,001) e persistência da diarreia (0,001) também foram associadas à infecção confirmada por *C.difficile* (Tabela 1). Estudo de coorte retrospectivo analisou 186 pacientes pediátricos, entre 12 meses e 18 anos, com o objetivo de avaliar as taxas e fatores de riscos para recorrência de infecção por *C. difficile*. A taxa de recorrência foi de 22%. A recorrência foi associada aos fatores de riscos como malignidade, cirurgia recente e número de exposição a antibióticos por classe (NICHOLSON,2015).

Nos EUA, um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 41 hospitais infantis de janeiro de 2006 a agosto de 2011, encontrou uma taxa de letalidade de 1,43% em pacientes com infecção por *C.difficile*. Este estudo concluiu que a infecção eleva a mortalidade, custo e tempo de internação hospitalar (SAMONS,2013). No Brasil, estudo que ocorreu em hospital de grande porte, incluindo 65 pacientes maiores de 18 anos, a incidência de óbitos relacionados a infecção por *C. difficile* foi 18,8% (CARVALHO,2023). Em nosso estudo, durante o período avaliado, houveram dois óbitos associados à infecção por *C.difficile*, correspondendo a 0,8% dos pacientes pesquisados para a infecção (251) ou 3,2% dos pacientes com testes diagnósticos positivos (62). Esta taxa representa o dobro da letalidade encontrada no estudo norte americano, o que é uma evidência indireta de que é necessário aumentar a suspeita diagnóstica para realizar o tratamento em momento oportuno para evitar complicações e letalidade.

Nosso estudo apresentou algumas limitações como número pequeno de pacientes com detecção de toxinas A e ou B detectadas em amostra fecais considerando que a detecção de toxinas é um dado mais específico para o diagnóstico de infecção por *C. difficile*. Amostras com GDH reagente e toxinas não reagentes podem representar apenas colonização, principalmente em menores de 2 anos.

Todos os pacientes que apresentaram sinais e sintomas de infecção por *C. difficile* e tiveram solicitação de exames para detecção de GDH ou toxinas A e ou B fizeram parte da amostra, entretanto nosso Hospital possui muitos pacientes graves e ou crônicos com exposições prévias a antibióticos e presença de outros fatores de riscos, o que pode ter tornado os grupos casos e controles muito semelhantes, dificultando identificar fatores associados à infecção.

## 8-CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção por *C. difficile* acomete pacientes adultos e pediátricos, podendo ocorrer casos leves a moderados, aumentando os custos do tratamento, o tempo de internação e riscos para a saúde dos pacientes como megacolon tóxico, perfuração intestinal e até óbito. Na pediatria o tratamento torna-se mais desafiador pelo fato de muitos pacientes serem colonizados por *C.difficile* e terem diarreia por outras causas. Neste estudo, só foi detectado fatores de risco associados à infecção, quando excluiu da análise os pacientes menores de dois anos que tinham apenas GDH detectável em amostra fecal.

O teste de glutamato desidrogenase detecta a enzima metabólica do bacilo, sendo de alta sensibilidade, mas baixa especificidade. A enzima metabólica é produzida por cepas toxigênicas e não toxigênicas, por isso em casos de resultados positivos, deve ser associado a outro teste confirmatório. Neste estudo, 25 crianças menores de dois anos tiveram apenas o GDH positivo e foram tratadas sem outro teste confirmatório. É possível que dentre estas crianças, algumas não precisariam ter sido tratadas, possivelmente eram apenas colonizadas pelo bacilo, uma vez que na análise, foram um grupo muito semelhante ao não tratado. Este estudo reforça a importância de algum teste confirmatório para o diagnóstico mais preciso, especialmente em crianças menores de dois anos com diarreia e apenas GDH detectável.

O *C.difficile* geralmente é propagado por contato entre as pessoas ou contato com o ambiente ou objetos contaminados. Ambos os modos de propagação são importantes em ambientes de cuidados de saúde, onde o bacilo é eliminado no meio ambiente por pacientes infectados e colonizados e ocasionalmente de trabalhadores do hospital assintomáticos. Os esporos podem sobreviver por até cinco meses no ambiente e são difíceis de erradicar através de limpeza de rotina e desinfecção. Objetos que podem abrigar os microrganismos são aqueles contaminados com fezes e incluem assentos sanitários, pias e balanças. Os estetoscópios podem ser vetores de transmissão quando não são limpos de forma eficaz após o uso em um paciente com colite. Desta forma, a infecção por *Clostridoides* em locais de assistência à saúde é um importante marcador da higienização adequada das mãos dos profissionais e dos cuidados com o ambiente, superfícies e equipamentos.

Assim, este estudo reforça a importância das medidas de prevenção e controle desta infecção no hospital, a necessidade de melhorarmos os critérios diagnóstico da infecção especialmente em crianças menores de dois anos com diarreia e a avaliação cuidadosa das

manifestações clínicas que foram associados à infecção pelo *C.difficile* em crianças, especialmente hipoalbuminemia, instabilidade hemodinâmica e alteração radiológica.

## 9. REFERÊNCIAS

BALASSIANO, L; YATES, E. A; DOMINGUES, R.M.C.P; FERREIRA E.O. Clostridium difficile: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. **Journal of Medical Microbiology**, v. 61, n.2, p. 169-179, fev.2012.

BARTEL, Billie; GAU, Elizabeth. Nosocomial diarrhea: a review of pathophysiology, etiology, and treatment strategies. **Hospital Practice**, v. 40, n. 1, p. 130-138, 2012.

BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. Manual De Enfermagem: **Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte**. Belo Horizonte: Secretaria Municipal de Saúde, 2016. 175 p. Disponível em: Acesso em: 08 dez.2022.

BERNARD, R.; HOURIGAN, S. K.; NICHOLSON, M. R. Fecal microbiota transplantation and microbial therapeutics for the treatment of clostridioides difficile infection in pediatric patients. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10, n.3, p. S58-S63, 2021.

BRASIL .**Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde** – Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília, Ministério da saúde: 2021

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, 2017.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diarreia aguda: diagnóstico e tratamento. **Guia Prático de atualização**. nº1 março,2017.

BUENDGENS, L. et al. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. **World journal of critical care medicine**, v.5, n.1 pg.57-64, Feb. 2016.

BRYANK, K.;MACDONALD L. C. Clostridium difficile Infections in Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v 28, n. 2, p. 145–146, feb. 2018.

CARVALHO, F. A. C. et al. Clinical outcome and severity of Clostridioides (Clostridium) difficile infection at a tertiary referral hospital in Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 60, n.3, p. 330-338, set 2023

CONRAD, A.M; KELSEN, R.J. Clostridioides difficile Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinician's Dilemma. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**. v.10, n. 3, p.41-45, agosto 2021.

Clostridium difficile Combo Rapid Test.[Bula].Yinhai street, Hangzhou Economic and Technologic Development Area 310018, P.R China. HANGZHOU ALLTEST BIOTECH CO.,LTD, 2021.

DALE; GERDING, D.N.; MUTO, C.A.; OWENS JR, R. C. Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 46, n. 1, p. S43-S49, 2008.

DE ARAÚJO, Rafaella Cristiny Silva; PASSOS, Marco Aurélio Ninômia. A fibrose cística: uma revisão de literatura. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 11, p. 382-394, 2022.

DE OLIVEIRA M. Bárbara; PAIS, Luana Silva; DE ALMEIDA COSTA, Livia. Diarreia causada por *Clostridium difficile*: recentes avanços. **HU Revista**, v. 43, n. 2, p. 155-161, 2017.

DELLIT, T. H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. **Clinical Infectious Diseases**, v 44, n. 2, p 159-177 , jan. 2007.

DEPESTEL, D.D;ARONOFF, D.M. Epidemiology of Clostridium difficile **infection**,v.26 n. 5, p.464-475,out.2013.

DI BELLA, S; ASCENZI, P.; SIARAKAS, S.;PETROSILLO,N.; DI MASI, A. Clostridium difficile Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. **Toxins**, v.8, n.5, p. 134-178, may.2016.

FANALI, G.; DI MAIS, A.; TREZZA, V.; MARINO, M.; ASCENZI, P. Human serum albumin: from bench to bedside. **Mol Aspects Med**, v.33, n.3, p.209-290, jun.2012.

FRANCA, G. M. .; CRUZ, G. S. da .; MORAIS, R. P. .; DIAS, A. K. C. .; ARAUJO, M. E. da S. .; MOREIRA, L. M. .; SOARES , A. L. F. O efeito imunomodulador da microbiota intestinal, as consequências de seu desequilíbrio e a profilaxia probiótica.**Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 151–175, 2021.

FREITAS, Dhayse Santos et al. As indicações da profilaxia de úlceras gástricas em pacientes pediátricos hospitalizados: uma revisão integrativa. **Trabalho de conclusão de curso (TCC) em medicina, Repositório institucional Tiradentes**, 2021.

GIRINATHAN, B. P.; BRAUN, S. E.; GOVIND, R. Clostridium difficile glutamate dehydrogenase is a secreted enzyme that confers resistance to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Microbiology (Reading, England)**, v. 160, n. 1, p.47-55, jan. 2014.

ISSA, M. et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. **Clin Gastroenterol Hepatol** , v.5, n. 3, p.341-351, mar. 2007.

KIM, J. et al. Risk factors and outcomes associated with severe clostridium difficile infection in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v 31, n. 1, p.134-138, feb. 2012.

KHUN, P. A., et al. Clostridioides (Clostridium) difficile in children with diarrhoea in Vietnam. **Anaerobe**, v. 74, p . p. 102550,2022.

KOCIOLEK, L. K. et al. Healthcare provider diagnostic testing practices for identification of Clostridioides (Clostridium) difficile in children: an Emerging Infections Network survey. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 40, n.3, p.276-20, mar.2019.

KUIJPER, E.J . et al. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe . **Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 12 n. 6, p.12-18, oct.2006.

LAWSON, P. A. et al. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. **Anaerobe**, v.40, n. p. 95–99, agot. 2016.

LEINERT, J.L. et al. Clostridioides difficile infection in children - an update. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 42, n.1, p.95-99 , jan, 2023.

LEITE, L. et al. O papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim Informativo Gerum**, v.5, n.2, p. 54-61, jun 2014

LESSA, F. C.; GOLD C.V.; MCDONALD L.C. Situação atual da epidemiologia da infecção por Clostridium difficile. **Clinical Infectious Disease**, v.55, n 2, p.65-70, agost.2012.

Li X et al. Characteristics and management of children with *Clostridioides difficile* infection at a tertiary pediatric hospital in China. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.26, n.4 2022.

MARANHÃO, Débora Davalos de Albuquerque; VIEIRA, Andrea; CAMPOS, Tércio de. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **J. bras. med**, v. 103, n.1, 2015.



MARRA, A.R., et al. Incidence and outcomes associated with *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Netw Open**, v. 3 n. 1 p. e1917597-e1917597, 2020.

MARTIN, J., MONAGHA, T. .Infecção por *M. Clostridium difficile* : epidemiologia, diagnóstico e compreensão da transmissão. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v 13 , n. 4, p.206–216 , mar. 2016.

MARTINELLI, M.et al. *Clostridium difficile* and pediatric inflammatory bowel disease: a prospective, comparative, multicente .ESPGHAN study. **Inflammatory bowel diseases**, v. 20, n. 12, p. 2219–2225, dez. 2014.

MCDONALD, L.C. 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**, v. 66, n.7, p. 1-48 , feb. 2018.

MURRAY, P.R; ROSENTHAL K.S; PFALLER M.A. *Microbiologia médica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.

NOGUEIRA, H. B. R. *Clostridioides difficile* em crianças com diarreia atendidas em hospital pediátrico em Fortaleza, Ceará / Hildenia Baltasar Ribeiro Nogueira. – 2019. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de PósGraduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2019. Orientação: Prof. Dr. Gerly Anne de Castro Brito.

NICHOLSON, M. R. et al. Novel risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection in children. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 60, n. 1, p. 18-22, jan. 2015.

PREHN, J. v. 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**, v. 27,n.2 p. 1-21, dec. 2021.

PEREIRA, N. G. et al. *Clostridioides difficile*, atualização. **Medicina Ciência e arte**, v.1 n. 3 p.49-93, 2022.

RECINE, E.; RADAELLI, P. Obesidade e desnutrição. **NUT/FS/UnB**. ATAN/DAB/SPS: Brasília, p.1-60p, 2003

RUPNIK, M. et al. Revised nomenclature of *Clostridium difficile* toxins and associated genes. **Journal of Medical Microbiology**, v.54, n.2,p.113–117,2005.

SALGADO, A. L. et al. Uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons em receituários de medicamentos de uso contínuo. **Brazilian Journal of health Review**, v.2, n. 6, p.5883, 2019.

SAMADY, W.; PONG, A.; FISHER, E. Risk factors for the development of *Clostridium difficile* infection in hospitalized children. **Current opinion in pediatrics**, v.26, n.5, p.568–572, 2014.

SAMMONS, J. S. et al. *Clostridium difficile* Infection Is Associated With Increased Risk of Death and Prolonged Hospitalization in Children. **Clinical Infectious Diseases**, v 57, n.1 1-8 p ,2013.

DE SOUZA BRAGA, Daniela et al. Estudo epidemiológico e caracterização de coorte de pacientes com infecção por *Clostridioides difficile* internados no Hospital das Clínicas da UFMG. 2021.

DOS SANTOS, P. et al. O papel da microbiota como aliada no sistema imunológico. **Arquivos do Mudi**, v. 23, n.3 p. 345-358, 2019.

SATTLER, M. M; CREWS, J. D. Challenges in the diagnosis and management of recurrent and severe *Clostridioides difficile* infection in children. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10 n. 3, p. 27-33, 2021.

SAVAGE, Timothy J.; SANDORA, Thomas J. *Clostridioides difficile* Infection in Children: The Role of Infection Prevention and Antimicrobial Stewardship. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10, n. Supplement\_3, p. S64-S68, 2021.

SEMON, K. A; KEENAN, O; ZACULAR P. J. *Clostridioides difficile* and the Microbiota Early in Life. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10, n. 3, p. S3-S7p, 2021.

SCHWENK, T. H.; POLLOCK N.R.; VAUGHAN-MALLOY, A. M. Pediatric *Clostridioides difficile* Infection: Diagnosis and Diagnostic Stewardship. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10, n. 3, p. S16-S21, 2021

SOLOMON, K. The host immune response to *Clostridium difficile* infection. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 1, n. 1 p. 19-35, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diarreia aguda: diagnóstico e tratamento. Guia Prático de Atualização. **Departamento Científico de Gastroenterologia**. Brasil, v. 1, p. 1-15, 2017.

TERRA, Daniel Antônio de Albuquerque et al. Structuring a fecal microbiota transplantation center in a university hospital in Brazil. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 57, p. 434-458, 2020.

TRINDADE, C.N.R.; Domingues, R.M.C.P.; FERREIRA, E. O. A epidemiologia da infecção por clostridioides difficile no Brasil:uma revisão sistemática de 30 anos.**Anaeróbio**, v.58, p. 13-21, 2019

TURCO, R. et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric Clostridium difficile infection. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 31, n. 7, p. 754-759, 2010.  
Disponível em:

WEBB B.J. et al. Antibiotic Exposure and Risk for Hospital-Associated Clostridioides difficile Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.64, n. 64, p.10.1128/aac.02169-19, 2020.

VOTH, D. E.; BALLARD, J. D. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. **Clinical microbiology reviews**, v.18, n.2, p.247-263, 2005.

ZEREY, Marc et al. The burden of Clostridium difficile in surgical patients in the United States. **Surgical infections**, v. 8, n. 6, p. 557-566, 2007.

ZILBERBERGZ, M.D.; TILLODTSON G. S.; MACDONALD L.C. Clostridium difficile Infections among Hospitalized Children, United States, 1997–2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 4, p.604-609, 2010.

## 10-ANEXOS

### Anexo I:Parecer FHEMIG



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Vigilância Hospitalar de Clostridium difficile:  
Avaliação de prevalência e fatores de risco associados à infecção

**Pesquisador:** DANIELA CALDAS TEIXEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 15813119.0.0000.5119

**Instituição Proponente:** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.452.901

##### Apresentação do Projeto:

- Estudo reencaminhado ao CEP para a solução de Pendências.

Trata-se de estudo de prevalência de Clostridium difficile, crianças entre 0 e 18 anos internados no Hospital Infantil João Paulo II, onde as informações clínicas e laboratoriais serão obtidas através da busca ativa realizada pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, através de consulta ao prontuário do paciente e corridas de leito nos setores assistenciais. Para a realização deste estudo as pesquisadoras propõem um estudo de coorte retrospectiva.

As informações clínicas e laboratoriais serão obtidas através da busca ativa realizada pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, através de consulta ao prontuário do paciente e corridas de leito nos setores assistenciais.

Serão avaliados:

- Dados demográficos: sexo, idade, setor de internação.
- Presença de fatores de risco para infecção por Clostridium: uso prévio de antibióticos, internação hospitalar ou institucional nas 12 semanas anteriores ao início dos sintomas, uso de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas H2, doença inflamatória intestinal, desnutrição, imunossupressão, utilização de sonda nasogástrica, Fibrose Cística, cirurgia gastrointestinal prévia.
- Quadro clínico: características da diarreia, presença de febre, vômitos, distensão ou dor abdominal, instabilidade hemodinâmica, acidose metabólica.

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
**Bairro:** Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@themig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.452.901

- Propedêutica: Presença de leucocitose ou hipoalbuminemia, resultado de exame específico para Clostridium, resultados de exames de imagem.

- Tratamento: esquema antimicrobiano utilizado e resposta clínica.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO GERAL:**

- Avaliar a prevalência de infecção por C. difficile no Hospital Infantil João Paulo II e identificar fatores de risco associados.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Caracterizar evolução clínica de pacientes pediátricos infectados pelo C. difficile; Identificar fatores de risco para a infecção;

- Descrever desfecho clínico dos pacientes diagnosticados com infecção por C. difficile; Avaliar qualidade da suspeição de diagnóstico pela equipe assistencial;

- Avaliar adesão da equipe às rotinas especiais de isolamento, higienização e desinfecção;

- Rever protocolo institucional de vigilância hospitalar de C. difficile.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- RISCOS: o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em coleta de dados via prontuários e não há intervenção.

- BENEFÍCIOS: não há benefícios diretos para os pacientes envolvidos, mas há benefícios para a comunidade científica em geral e para a FHEMIG.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;

- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;

- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;

- Cronograma: Adequado;

- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Projeto: devidamente descrito.

- TCLE: justificada a dispensa do termo.

- FR: devidamente preenchida e assinada.

- Parecer GEP: aprovado.

- Cronograma: adequado.

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100

**Bairro:** Bairro Santa Efigênia

**CEP:** 30.150-260

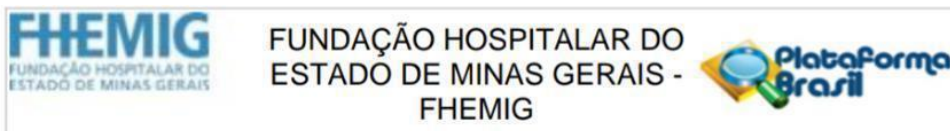
**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3239-9552

**Fax:** (31)3239-9552

**E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 3.452.901

- Orçamento: Adequado e de responsabilidade dos próprios autores.

**Recomendações:**

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

**PENDÊNCIAS SOLICITADAS E SOLUÇÕES:**

**PENDÊNCIA 1.** Adequação dos instrumentos de coleta de dados de acordo com os objetivos. Descrever como serão feitas as comparações e caracterizações.

**SOLUÇÃO (1)** Encaminhados os documentos, planilhas e formulários que subsidiam a coleta dos dados.

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1364243.pdf	09/07/2019 11:21:13		Aceito
Outros	ColetadedadosClostridium.ods	09/07/2019 11:20:46	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Outros	PreenchimentoBancodeDadosClostridium.pdf	09/07/2019 11:20:14	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Outros	PNAP100.docx	18/06/2019 08:50:13	Jacqueline Soares Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_5401327_Projeto_Clostridium_Daniela_Caldas_Teixeira.pdf	11/06/2019 21:23:21	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Anexo_5485270_Folha_de_Rosto_de_Daniela_Dantas_Teixeira2019_06_11_111337.pdf	11/06/2019 21:17:37	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

3 / 4

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
**Bairro:** Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.452.901

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 12 de Julho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Vanderson Assis Romualdo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
**Bairro:** Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br

## ANEXO II: Parecer UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Vigilância Hospitalar de Clostridium difficile:  
Avaliação de prevalência e fatores de risco associados à infecção

**Pesquisador:** DANIELA CALDAS TEIXEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 15813119.0.3001.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 6.074.262

**Apresentação do Projeto:**

Segundo parecer da Câmara do Departamento de Pediatria anexado ao processo, trata-se de projeto de pesquisa de relevância científica baseado em dados secundários, já aprovado em comitê de ética de outra instituição (FHEMIG).

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, realizado por vigilância ativa de todas crianças entre 0 e 18 anos internados no Hospital Infantil João Paulo II - Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), abordados como caso suspeito de Clostridium difficile, no período de julho de 2019 a julho de 2022.

Segundo o último parecer do CEP/FHEMIG (n. 5.554.098), a necessidade de incluir o CEP/UFMG como centro co-participante se dá pelo envolvimento de uma das pesquisadoras (Paula Aparecida de Assis Soares) no mestrado profissional de microbiologia do ICB/UFMG como aluna, sob orientação das professoras Aline Almeida Bentes e Simone Gonçalves dos Santos na equipe do projeto.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a prevalência de infecção por C. difficile no Hospital Infantil João Paulo II e identificar fatores de risco associados.

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br



Continuação do Parecer: 6.074.262

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores, não serão feitas intervenções na rotina de atendimento dos pacientes durante a internação. Não haverá realização de procedimentos ou coleta de material além daqueles que já fazem parte do protocolo de vigilância do serviço. O principal risco se restringe à quebra de sigilo. No intuito de evitar que isso ocorra, os autores garantem o cumprimento da Resolução 196/96 do CNS-MS e a manutenção do sigilo quanto às informações pessoais dos sujeitos envolvidos, se comprometendo a não divulgar nomes, iniciais, imagens ou qualquer dado que possibilite sua identificação.

Quanto aos benefícios, a melhor caracterização de evolução clínica de pacientes pediátricos com infecção por Clostridium, bem como a determinação de fatores de riscos específicos para idade, permite adequar medidas de prevenção específica em pacientes de risco em contexto hospitalar, bem como aumenta suspeição clínica com manejo precoce, favorecendo desfecho clínico favorável.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, realizado por vigilância ativa de todas crianças entre 0 e 18 anos internados no Hospital Infantil João Paulo II - Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG), abordados como caso suspeito de Clostridium difficile, no período de julho de 2019 a julho de 2022. A coleta de dados será realizada por profissional de enfermagem capacitado, através de busca ativa em prontuário, com preenchimento subsequente de planilha contendo as seguintes informações: nome (iniciais), número do prontuário, idade (meses), setor de internação, quadro clínico (diarreia febre, vômitos, distensão ou dor abdominal), uso de antibioticoterapia nas 12 semanas prévias ao início dos sintomas, presença de outros possíveis fatores de risco associados à infecção por Clostridium (internação, doença inflamatória intestinal, uso de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas H2, diagnóstico fibrose cística, desnutrição, imunossupressão, uso de sonda nasogástrica, cirurgia gastrointestinal prévia), evolução clínica e laboratorial, desfecho clínico. Foi aprovado no CEP/FHEMIG com dispensa de TCLE.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Informações básicas do projeto: apresentado
- Anuência da instituição (Câmara do Departamento de pediatria/UFMG): apresentado
- Folha de rosto devidamente assinada pelo pesquisador e pelo responsável no centro co-participante: não apresentada
- TCUD: apresentado.

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.074.262

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

SMJ, somos pela aprovação do protocolo de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1991896.pdf	17/04/2023 16:35:19		Aceito
Outros	SEI_UFMG_Parecer_Camara.pdf	17/04/2023 16:32:57	Aline Almeida Bentes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_UFMG.pdf	28/02/2023 10:33:49	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Outros	Carta_professor_UFMG.pdf	27/12/2022 17:11:34	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Declaração de concordância	SEI_UFMG_Anuencia.pdf	08/11/2022 11:03:18	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Outros	ColetadadadosClostridium.ods	09/07/2019 11:20:46	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Outros	PreenchimentoBancodeDadosClostridium.pdf	09/07/2019 11:20:14	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito
Outros	PNAP100.docx	18/06/2019 08:50:13	Jacqueline Soares Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_5401327_Projeto_Clostridium_Daniela_Caldas_Teixeira.pdf	11/06/2019 21:23:21	DANIELA CALDAS TEIXEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.074.262

Não

BELO HORIZONTE, 23 de Maio de 2023

---

**Assinado por:**  
**Corinne Davis Rodrigues**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

ANEXO III: Questionário de vigilância hospitalar de *Clostridium difficile*

Nome: apenas iniciais

Prontuário: nº do prontuário da instituição

Idade: em meses

Setor:

0 – Urgência

1 – UI III1

2 – UI III

3 – CTI

4 – CUIDAR

Data: data de início dos sintomas

Sintomas apresentados pelo paciente durante internação hospitalar

Diarreia

0 – Ausente

1 – Leve a moderada

2 – Grave (> 10 episódios por dia ou aspecto mucosanguinolento)

Febre

0 – Não

1 - Sim

Vômitos

0 – Não

1 - Sim

Distensão abdominal

0 – Não

1 - Sim

Dor abdominal

0 – Não

1 - Sim

7-Fatores de risco para infecção por *C.difficile*

ATB nas últimas 12 semanas

- 0 – Não
- 1 – Cefalosporinas
- 2 – Fluoroquinolonas
- 3 – Clindamicina
- 4 – Penicilinas de amplo espectro / carbapenêmicos
- 5 – Outros
- 9 – Sem informação

Outros Fatores de Risco

- 0 – Não
- 1 – Internação hospitalar ou institucional nas 12 semanas anteriores ao início dos sintomas
- 2 – Inibidores de bomba de prótons ou antagonista H2 (Omeprazol ou Ranitidina)
- 3 – Doença inflamatória intestinal
- 4 – Desnutrição
- 5 – Imunossupressão
- 6 – Sonda nasogástrica
- 7 – Fibrose Cística
- 8 – Cirurgia gastrointestinal prévia / GTT / Jejunostomia

Instabilidade Hemodinâmica

- 0 – Não
- 1 - Sim

Acidose Metabólica

- 0 – Não
- 1 - Sim

Leucocitose > 15.000

- 0 – Não
- 1 - Sim

Hipoalbuminemia (< 3)

0 – Não

1 - Sim

Exame laboratorial específico para *C.difficile*

0 – Não reagente

1 – GDH +

2 – Toxina +

3 – GDH e Toxina +

Imagem

0 – Não fez

1 – Fez e foi normal

2 – Fez e foi sugestiva de colite pseudomembranosa

Tratamento

0 – Não realizado

1 – Metronidazol VO

2 – Vancomicina VO

3 – Vancomicina VO e Metronidazol EV

Desfecho clínico

0 – Não

1 – Cura

2 – recidiva

3- óbito