

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

FACULDADE DE MEDICINA

PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

ISADORA BRANDÃO PELUCIO

**Eficácia da terapia antibiótica no tratamento da infecção por *Clostridioides difficile* em
pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão sistemática**

Juiz de Fora

2025

ISADORA BRANDÃO PELUCIO

Eficácia da terapia antibiótica no tratamento da infecção por *Clostridioides difficile* em pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

C0-orientadora: Prof. Dr^a. Maria Cristina Vasconcellos Furtado

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Brandão Pelucio, Isadora.

Eficácia da terapia antibiótica no tratamento da infecção por Clostridioides difficile em pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão sistemática / Isadora Brandão Pelucio. -- 2025.
60 f. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientador: Maria Cristina Vasconcellos Furtado

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2025.

1. Doença inflamatória intestinal. 2. Clostridioides difficile . 3. antibioticoterapia . 4. eficácia antibiótica . I. Maria Fonseca Chebli, Júlio , orient. II. Vasconcellos Furtado , Maria Cristina , coorient. III. Título.

Isadora Brandão Pelucio

Eficácia da terapia antibiótica no tratamento da infecção por Clostridioides difficile em pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão sistemática

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 17 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli -Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Liliana Andrade Chebli

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 17/11/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Julio Maria Fonseca Chebli, Professor(a)**, em 19/11/2025, às 13:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Liliana Andrade Chebli, Professor(a)**, em 19/11/2025, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Carlos Bertges, Usuário Externo**, em 24/11/2025, às 10:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2720396** e o código CRC **190B57B1**.

Aos meus pais Antonio Carlos e Érica, meus
avós Paulier, Ana, Itair, meus irmãos e
sobrinhos por todo amor, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força, direção e constância que me sustentaram em todos os momentos deste percurso.

À minha família, pelo amor, apoio incondicional e paciência diante das minhas ausências, cansaço e longos períodos de dedicação. Obrigada por acreditarem em mim e me lembrarem, sempre, de quem eu sou e do que sou capaz. Cada palavra, gesto e cuidado tornaram esta etapa possível.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli, pela oportunidade, pela confiança, pelo exemplo de profissionalismo e rigor acadêmico, bem como pela firmeza necessária para que este trabalho alcançasse maturidade científica.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Maria Cristina Vasconcellos Furtado, pela generosidade, acolhimento e presença constante. Obrigada por me orientar com cuidado, paciência e respeito, conduzindo cada etapa de forma firme e ao mesmo tempo humana. Minha gratidão é profunda e sincera.

As Professoras Liliana Andrade Chebli e Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro por aceitarem compor esta banca, pela disponibilidade e pela contribuição valiosa à minha formação. Um agradecimento especial à Profa. Tarsila, que esteve presente em momentos importantes da minha trajetória, oferecendo acolhimento, apoio e exemplo humano e profissional, especialmente durante a residência, quando eu estava longe de todos.

Aos Professores Klaus Ruback Bertges e Luiz Carlos Bertges que gentilmente aceitaram o convite mesmo com prazo reduzido, contribuindo com seu tempo, leitura atenta e experiência para o aprimoramento deste trabalho. Minha sincera gratidão!

A todos os professores que encontrei ao longo da minha formação, que, pelo exemplo, despertaram em mim o desejo de seguir também pelo caminho do ensino e da construção de conhecimento.

Reconheço e agradeço a mim mesma pela persistência ao conciliar trabalho, residência, viagens semanais de Petrópolis a Juiz de Fora, responsabilidades pessoais e este mestrado. Houve dias

difíceis, de cansaço físico e emocional, mas sigo com a certeza de que cada passo valeu a pena. Continuar, mesmo quando continuar parecia impossível, foi uma conquista diária — e eu me orgulho dela.

A todos que contribuíram de alguma forma, direta ou indiretamente, nesta jornada — meu sincero muito obrigado.

RESUMO

A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) representa uma complicação relevante em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), sendo associada a maior risco de recorrência, pior evolução clínica e incremento de desfechos adversos, especialmente na retocolite ulcerativa. Evidências sobre a eficácia comparativa dos antibióticos utilizados no tratamento da ICD na DII permanecem limitadas. Este estudo teve como objetivo comparar as taxas de recorrência e evoluções da ICD em pacientes com DII tratados com metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina. Realizou-se uma revisão sistemática conforme PRISMA, registrada no PROSPERO (CRD420250491687). A busca foi conduzida nas bases MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Library e Epistemonikos até setembro de 2024, incluindo estudos observacionais que avaliaram pacientes ≥ 18 anos com diagnóstico confirmado de DII e ICD, tratados com metronidazol ou vancomicina. A avaliação do risco de viés foi realizada com o instrumento ROBINS-I. Os desfechos analisados incluíram recorrência, sucesso clínico, necessidade de colectomia e mortalidade. Nove estudos preencheram os critérios de elegibilidade, totalizando 643 pacientes. A idade média foi de 43 anos. Entre os pacientes avaliados, 235 receberam metronidazol e 158 receberam vancomicina como terapia inicial. A recorrência ocorreu em 17,4% dos pacientes tratados com metronidazol e em 8,2% daqueles tratados com vancomicina. A metanálise de quatro estudos ($n=214$), utilizando modelo de efeitos aleatórios, demonstrou OR = 0,55 (IC 95%: 0,15–1,99; $p = 0,36$; $I^2 = 66\%$), indicando ausência de diferença estatisticamente significativa, embora com tendência à menor recorrência no grupo da vancomicina. Colectomia foi observada apenas em pacientes com retocolite ulcerativa, reforçando a maior gravidade desse fenótipo. A mortalidade foi baixa e semelhante entre os grupos. Não foram identificados estudos comparativos elegíveis avaliando fidaxomicina especificamente em pacientes com DII, o que impossibilitou sua inclusão na síntese quantitativa, apesar de sua recomendação em diretrizes para redução de recorrências na população geral. Em síntese, não foi possível demonstrar superioridade estatística entre vancomicina e metronidazol, embora os dados apontem tendência a menor recorrência com vancomicina em pacientes com DII e inflamação colônica ativa. A heterogeneidade metodológica entre os estudos limita inferências conclusivas. Ensaios clínicos prospectivos, estratificados por tipo e extensão da DII, são necessários para orientar decisões terapêuticas mais precisas nessa população.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal. *Clostridioides difficile*. Antibióticos. Vancomicina. Metronidazol. Fidaxomicina.

ABSTRACT

Clostridioides difficile infection (CDI) is a clinically relevant complication in patients with inflammatory bowel disease (IBD), being associated with higher recurrence rates and worse clinical outcomes, particularly in ulcerative colitis. Evidence regarding the comparative effectiveness of antibiotics in this subgroup remains limited. This study aimed to compare the recurrence rates and outcomes of CDI in IBD patients treated with metronidazole, vancomycin, or fidaxomicin. A systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines and registered in PROSPERO (CRD420250491687). Searches were performed in MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, and Epistemonikos through September 2024. Observational studies including adults with confirmed IBD and CDI treated with metronidazole or vancomycin were eligible. Risk of bias was assessed using ROBINS-I. Outcomes included recurrence, clinical success, colectomy, and mortality. Nine studies were included, totaling 643 patients. Of these, 235 received metronidazole and 158 vancomycin as initial therapy. Recurrence occurred in 17.4% of metronidazole-treated patients and 8.2% of those treated with vancomycin. A random-effects meta-analysis of four studies (n=214) yielded OR = 0.55 (95% CI: 0.15–1.99; p = 0.36; I² = 66%), indicating no statistically significant difference, although a trend toward lower recurrence with vancomycin was observed. Colectomy occurred exclusively in ulcerative colitis cases, reinforcing the severity of this phenotype. Mortality was low and similar between groups. No eligible comparative studies evaluating fidaxomicin specifically in IBD were identified, preventing its inclusion despite its known role in reducing recurrence in the general population. In conclusion, no statistically significant superiority between vancomycin and metronidazole was demonstrated; however, the observed trend suggests potential therapeutic advantage of vancomycin, particularly in patients with active colitis and elevated recurrence risk. Heterogeneity among included studies limits definitive inferences. Prospective, stratified clinical trials are needed to guide optimal antibiotic selection in this high-risk population.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease. *Clostridioides difficile*. Antibiotics. Vancomycin. Metronidazole. Fidaxomicin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática. | 26 |
| Figura 2 – Gráfico de floresta (Forest plot) comparando recorrência entre metronidazol e vancomicina. | 30 |

LISTA DE TABELA

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Avaliação do risco de viés..... | 43 |
| Tabela 2 – Características gerais da população incluída..... | 28 |
| Tabela 3 – Número de pacientes em relação a intervenção usada..... | 28 |
| Tabela 4 – Desfechos clínicos em pacientes com DII e ICD, segundo tratamento antibiótico..... | 29 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICD – Infecção por Clostridioides difficile

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DC – Doença de Crohn

RCU – Retocolite Ulcerativa

PCR – Proteína C Reativa

OR – Odds Ratio

IC95% – Intervalo de Confiança de 95%

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews

ROBINS-I – Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

NAAT - Nucleic Acid Amplification Test

Tcda - Gene que codifica a Toxina A

Tcdb - Gene que codifica a Toxina B

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1 | CONSIDERAÇÕES GERAIS | 13 |
| 1.2 | INFECÇÃO POR <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i> | 14 |
| 1.3 | DII E INFECÇÃO POR <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i> | 16 |
| 2 | OBJETIVOS | 20 |
| 3 | JUSTIFICATIVA | 21 |
| 4 | MÉTODO | 22 |
| 4.1 | TIPO DE ESTUDO | 22 |
| 4.2 | QUESTÃO DA PESQUISA / ESTRUTURA PICO | 22 |
| 4.3 | ESTRATÉGIA DE BUSCA | 22 |
| 4.4 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 23 |
| 4.5 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 23 |
| 4.6 | IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS | 23 |
| 4.7 | EXTRAÇÃO DE DADOS | 24 |
| 4.8 | AVALIAÇÃO DA QUALIDADE / RISCO DE VIÉS | 24 |
| 4.9 | SÍNTESE DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA | 25 |
| 5 | RESULTADOS | 26 |
| 5.1 | IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS | 26 |
| 5.2 | ESTUDOS INCLUÍDOS | 27 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5.3 | AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS | 27 |
| 5.4 | CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO E DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 27 |
| 5.5 | DESFECHOS CLÍNICOS | 29 |
| 5.6 | ANÁLISE QUANTITATIVA (METANÁLISE) | 30 |
| 5.7 | QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE) | 31 |
| 5.8 | ARTIGO SUBMETIDO | 31 |
| 6 | DISCUSSÃO | 32 |
| 7 | CONCLUSÃO | 38 |
| | REFERÊNCIAS | 39 |
| | APÊNDICE A – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS SEGUINDO ROBINS-I | 43 |
| | ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO | 44 |
| | ANEXO B – CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO | 46 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

A doença inflamatória intestinal (DII), que inclui a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), constituem enfermidades crônicas imunomediadas caracterizadas por inflamação recorrente e progressiva do trato gastrointestinal (ECCO, 2023). Embora apresentem manifestações clínicas e distribuição anatômica distintas, ambas compartilham a perda da integridade da barreira epitelial, ativação exacerbada do sistema imunológico da mucosa e alterações persistentes da microbiota intestinal (KHANNA, 2020). O curso clínico é marcado por períodos de atividade inflamatória intercalados com fases de remissão, podendo evoluir com complicações como estenoses, fístulas, desnutrição, necessidade de cirurgias e impacto significativo na qualidade de vida física, emocional e social dos pacientes (ECCO, 2023).

A DII tem mostrado expansão global nas últimas décadas, com prevalência e incidência variando conforme estágio epidemiológico de cada região (CARON; PEYRIN-BIROULET; DANESI, 2024). Estimativas recentes apontam prevalência global aproximada de 229,7/100 mil para DII (84,2/100 mil para DC e 120,4/100 mil para RCU), com incidência agregada próxima de 9,7/100 mil pessoa-ano (RUAN et al., 2025). Em análise por regiões, a incidência anual situa-se, em média, entre 10,5–46,1/100 mil na Europa, 0,21–3,67/100 mil na América do Sul e 7,3–30,2/100 mil na América do Norte (CARON; PEYRIN-BIROULET; DANESI, 2024).

No Brasil, a informação populacional ainda é limitada, mas demonstra crescimento consistente. Estudos populacionais e séries estaduais indicam incidência e prevalência em ascensão, com dados em São Paulo apontando incidências médias na faixa de 6–7/100 mil/ano para DC e RCU, respectivamente (GASPARINI; SASAKI; SAAD-HOSSNE, 2018), e análises nacionais recentes confirmando tendência de aumento nas últimas décadas (QUARESMA; SAAD-HOSSNE; GASPARINI, 2019; QUARESMA et al., 2022).

A fisiopatologia da DII envolve a interação entre predisposição genética, fatores ambientais, resposta imune desregulada e disbiose intestinal (ECCO, 2023). Na mucosa saudável, a barreira epitelial e a microbiota local atuam de forma integrada na proteção contra patógenos e na regulação da resposta inflamatória (KHANNA, 2020). Entretanto, na DII, observa-se redução

da diversidade microbiana, com diminuição de espécies comensais protetoras e aumento de bactérias pró-inflamatórias (DUBBERKE; MCDONALD, 2024). Esse desequilíbrio — associado ao aumento da permeabilidade intestinal e ao recrutamento contínuo de células imunes — perpetua o ciclo inflamação-lesão-reparação, fragilizando o ecossistema intestinal e tornando o hospedeiro mais vulnerável a infecções oportunistas (KHANNA, 2020).

Além disso, observa-se redução marcada de espécies comensais produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente *Faecalibacterium prausnitzii*, elemento chave na manutenção da integridade epitelial e na modulação anti-inflamatória da mucosa (ECCO, 2023). Essa diminuição, associada ao aumento relativo de *Proteobacteria* e outros microrganismos pró-inflamatórios, favorece um estado de disbiose persistente que compromete a defesa local, reduz a produção de butirato e aumenta a permeabilidade intestinal (KHANNA, 2020). Assim, a mucosa torna-se mais vulnerável à colonização e à expressão de toxinas, contribuindo para maior risco de infecções recorrentes em pacientes com DII (DUBBERKE; MCDONALD, 2024).

1.2 Infecção por *Clostridioides difficile*

No contexto da DII, a infecção por *Clostridioides difficile* (ICD - *C. difficile*) adquire relevância clínica particular. Trata-se de uma bactéria anaeróbia formadora de esporos, capaz de produzir toxinas que desencadeiam desde quadros leves de diarreia até colite pseudomembranosa e megacólon tóxico (DUBBERKE; MCDONALD, 2024). Em indivíduos com DII, a probabilidade de infecção é maior do que na população geral, e essa associação está ligada tanto ao estado inflamatório ativo da mucosa quanto a fatores externos, como hospitalizações frequentes, antibioticoterapia recorrente e uso de terapias imunomoduladoras ou biológicas (KHANNA, 2020). Além disso, o próprio processo inflamatório da DII pode criar um microambiente favorável à colonização e expressão de toxinas pelo *C. difficile*, ampliando o risco de quadros mais graves e recorrentes (KHANNA, 2020).

A ICD permanece importante causa de diarreia associada a serviços de saúde e na comunidade. Revisões epidemiológicas recentes estimam incidência comunitária em torno de 14,3 casos por 100 mil habitantes, com prevalências mais elevadas na América do Norte e maior impacto em indivíduos idosos e imunocomprometidos (CDC, 2025). Programas de vigilância reforçam a existência de variações regionais e a importância de monitoramento epidemiológico contínuo (CDC, 2025).

No Brasil, séries multicêntricas hospitalares demonstram prevalência de ICD variando amplamente conforme o centro e a metodologia diagnóstica, com positividade em torno de 15% entre casos de diarreia investigados em instituições de diferentes regiões (GIRÃO et al., 2020). Em vigilância ativa de hospital universitário, descreveu-se incidência aproximada de 9,2 casos por 10 mil paciente-dias (BRAGA et al., 2023). Apesar da heterogeneidade metodológica, esses dados reforçam a relevância da ICD no cenário nacional e evidenciam a necessidade de padronização diagnóstica e fortalecimento da vigilância microbiológica (BRAGA et al., 2023).

A sobreposição clínica entre atividade inflamatória da DII e ICD representa um desafio diagnóstico importante. Ambas podem cursar com diarreia, dor abdominal, febre, elevação de marcadores inflamatórios e Calprotectina fecal aumentada, dificultando a distinção entre exacerbação da DII e colite infecciosa (KHANNA, 2020). Assim, diferenciar surtos inflamatórios de infecção ativa é fundamental para guiar o tratamento adequado e evitar intervenções terapêuticas inapropriadas, como intensificação desnecessária de imunossupressores ou atrasos na antibioticoterapia específica (KHANNA, 2020).

O diagnóstico da ICD torna-se ainda mais desafiador diante das limitações dos métodos laboratoriais atualmente disponíveis, especialmente em pacientes com inflamação intestinal pré-existente. Testes moleculares como PCR e NAAT possuem alta sensibilidade, mas não distinguem colonização de doença ativa, podendo resultar em super diagnóstico quando utilizados isoladamente (IDSA; SHEA, 2021). Por outro lado, ensaios imunológicos para detecção direta das toxinas apresentam maior especificidade clínica, porém com sensibilidade variável, o que pode levar a falsos negativos (IDSA; SHEA, 2021).

Por esse motivo, diretrizes atuais recomendam algoritmos diagnósticos combinados, geralmente iniciando pela detecção da glutamato desidrogenase (enzima produzidas por cepas toxigênicas e não toxigênicas do *C. difficile*) como triagem, seguida pela confirmação por toxina, com eventual uso de PCR como teste complementar quando há discordância entre resultados (IDSA; SHEA, 2021). Em pacientes com DII, esse raciocínio é particularmente importante, pois a prevalência de colonização assintomática é maior devido à disbiose de base, o que aumenta o risco de confusão diagnóstica (KHANNA, 2020).

A relevância do *C. difficile* no contexto da DII também se relaciona à sua evolução taxonômica recente. Tradicionalmente classificado como *Clostridium difficile*, o organismo foi reclassificado para o gênero *Clostridioides* após análises filogenéticas demonstrarem distinções genômicas suficientes para separá-lo de outras espécies do antigo grupo (LAWSON et al.,

2016). Embora a mudança seja essencialmente nomenclatural, ela reforça o reconhecimento do patógeno como agente com características biológicas singulares, incluindo a capacidade de formar esporos altamente resistentes e persistir no ambiente por longos períodos (IDSA; SHEA, 2021).

Do ponto de vista patogênico, o *C. difficile* exerce seu efeito lesivo principalmente por meio das toxinas A (TcdA) e B (TcdB), proteínas citotóxicas responsáveis por desencadear desorganização do citoesqueleto epitelial, apoptose celular, secreção de mediadores pró-inflamatórios e comprometimento da integridade da barreira mucosa (VOTH; BALLARD, 2020). Esse processo resulta em edema, ulceração e formação de pseudomembranas que caracterizam os quadros graves de colite.

1.3 DII e Infecção por *Clostridioides difficile*

Em pacientes com DII, cuja mucosa já se encontra fragilizada pela inflamação crônica, o impacto das toxinas tende a ser mais pronunciado, levando a apresentações clínicas mais graves, tempo de recuperação prolongado e maior risco de recorrência (KHANNA et al., 2020). Estudos observacionais indicam que a ICD na DII se associa a maior necessidade de hospitalização, maior risco de colectomia e aumento de mortalidade quando comparada à população sem DII (KHANNA et al., 2020; AMAKYE et al., 2025).

Assim, a ICD é mais frequente e tende a apresentar curso mais grave nos pacientes com DII. Metanálises e grandes coortes indicam que indivíduos com DII apresentam risco aproximadamente 8 vezes maior de desenvolver ICD quando comparados à população sem DII (CHEN et al., 2024). Além disso, estima-se que 1 em cada 10 pacientes com DII apresentará ICD ao longo do acompanhamento clínico (AMAKYE et al., 2025).

Essa associação entre a ICD e DII, também está correlacionada a piores desfechos, incluindo maior necessidade de hospitalização, maior tempo de internação, maior risco de colectomia e aumento da mortalidade, especialmente quando há acometimento colônico (KHANNA et al., 2020). O uso de terapias imunossupressoras, particularmente corticosteroides sistêmicos, tem sido associado a maior risco de infecção e evolução desfavorável da ICD (IDSA; SHEA, 2021). Já os agentes imunobiológicos, como anti-TNF, anti-integrina e moduladores de IL-12/23, apresentam impacto variável, mais relacionado ao grau de inflamação e à atividade da doença do que a uma ação direta sobre o risco infeccioso (ECCO, 2023). Assim, a imunossupressão cumulativa — e não um fármaco isolado — parece ser o

principal determinante de suscetibilidade aumentada e pior evolução clínica na ICD associada à DII (ECCO, 2023; KHANNA et al., 2020).

A recorrência é um elemento clínico central nesse contexto. Na população geral, estima-se que 15 a 30% dos pacientes apresentem recorrência após o tratamento inicial da ICD (IDSA; SHEA, 2021). Entretanto, em pacientes com DII, essa taxa pode alcançar 40 a 50%, mesmo após manejo considerado adequado (KHANNA et al., 2020). Essa diferença pode ser explicada pela combinação entre disbiose sustentada, instabilidade da barreira epitelial e uso recorrente ou contínuo de terapias imunossupressoras, que aumentam a vulnerabilidade à reinfecção e à persistência de esporos no ambiente colônico (ECCO, 2023; AMAKYE et al., 2025).

Além disso, a atividade inflamatória intestinal ativa pode amplificar a expressão de receptores epiteliais e mediadores pró-inflamatórios, favorecendo maior dano mucoso decorrente da ação das toxinas A e B do *C. difficile* (VOTH; BALLARD, 2020). Esse ambiente inflamatório crônico contribui para maior gravidade clínica, maior necessidade de hospitalização e maior probabilidade de evolução com complicações em comparação com episódios de ICD em indivíduos sem DII (CHEN et al., 2024; KHANNA et al., 2020).

Essas particularidades reforçam que a ICD na DII não deve ser encarada como uma mera infecção oportunista, mas como um processo que interage diretamente com a fisiopatologia da doença de base, podendo modificar seu curso clínico e prognóstico. Dessa forma, compreender qual esquema antimicrobiano é mais eficaz nesse subgrupo torna-se essencial para reduzir recorrência, falha terapêutica e impacto clínico global.

Além disso, a dinâmica da ICD pode variar conforme o fenótipo da DII. Pacientes com RCU e aqueles com DC com acometimento colônico apresentam risco significativamente maior de infecção e evolução mais grave, quando comparados a indivíduos com doença limitada ao íleo (KHANNA et al., 2020). Na RCU, a inflamação contínua da mucosa colônica favorece desorganização das junções epiteliais, aumento da permeabilidade e redução de mecanismos antimicrobianos locais, o que cria um ambiente mais suscetível à colonização e expressão das toxinas TcdA e TcdB do *C. difficile* (ALLEGRETTI et al., 2021; VOTH; BALLARD, 2020). Estudos também sugerem que a ICD na RCU se associa a maior risco de colectomia e maior tempo de internação, quando comparada à ICD na DC ou na população geral (RODEMANN et al., 2007; KHANNA et al., 2020). Em contraste, na DC ileal isolada, a ICD é menos frequente, reforçando o papel do ambiente colônico inflamatório como determinante da suscetibilidade à infecção (ALLEGRETTI et al., 2021).

A análise de subgrupos de ensaios clínicos recentes sugere que pacientes com DII apresentam taxas mais altas de recorrência após o tratamento da ICD, mesmo quando terapias como fidaxomicina ou Bezlotoxumabe são utilizadas (FEUERSTADT et al., 2022). Esses dados indicam que a localização e o padrão inflamatório da DII, mais do que o diagnóstico em si, podem influenciar a gravidade, a resposta terapêutica e o risco de recorrência da ICD.

O tratamento da infecção por *C. difficile* na população geral tem sido tradicionalmente baseado no uso de antibióticos como metronidazol e vancomicina, cuja escolha variava conforme a gravidade do quadro e a disponibilidade terapêutica. Ensaios iniciais demonstraram eficácia semelhante entre ambos em casos leves a moderados; entretanto, estudos subsequentes apontaram melhor resposta clínica e menor taxa de falha terapêutica com vancomicina, especialmente em quadros graves ou hospitalares (IDSA; SHEA, 2021). Esse conjunto de evidências levou à revisão das recomendações internacionais, que passaram a preferir a vancomicina como terapia inicial em diversos cenários (IDSA; SHEA, 2021).

Mais recentemente, a fidaxomicina, um antibiótico macrolídeo não absorvível e com alta seletividade para o *C. difficile*, passou a receber destaque por sua capacidade de reduzir taxas de recorrência quando comparada à vancomicina, mantendo eficácia semelhante na resolução do episódio agudo (MCELLISTREM et al., 2022). Diretrizes norte-americanas e europeias passaram, portanto, a recomendar a fidaxomicina como terapia de escolha em episódios iniciais ou recorrentes de ICD na população geral (IDSA; SHEA, 2021; ECCO, 2023).

No entanto, a extrapolação desses resultados para pacientes com DII não é direta. A fisiopatologia da DII envolve disbiose profunda, comprometimento estrutural da mucosa e imunossupressão variável, fatores que podem modificar a resposta antimicrobiana, o risco de recorrência e a restauração da microbiota após o tratamento (ECCO, 2023; KHANNA et al., 2020). Assim, embora a fidaxomicina demonstre redução de recorrência na população geral, não está claro se este benefício é mantido na DII, especialmente em fases de atividade inflamatória intensa ou na vigência de imunossupressão sistêmica.

Adicionalmente, no Brasil, a fidaxomicina não está disponível para uso rotineiro, estando restrita a decisões judiciais ou importação especial (YAMADA et al., 2024). Essa indisponibilidade limita estratégias terapêuticas e pode influenciar diretamente os desfechos clínicos nacionais, sobretudo em subgrupos vulneráveis como os pacientes com DII.

Por fim, intervenções como Bezlotoxumabe e transplante de microbiota fecal têm sido propostas para prevenção de recorrência em casos selecionados; contudo, seu uso é limitado por acesso restrito, custo elevado e algumas incertezas quanto ao benefício específico na DII, além de interferirem na avaliação isolada da eficácia dos antibióticos (ECCO, 2023). Por esse motivo, estudos comparativos que visam avaliar diretamente a eficácia de diferentes antibióticos na ICD na DII precisam considerar essas variáveis como potenciais fatores confundidores.

Diante da escassez de estudos prospectivos e da heterogeneidade metodológica da literatura existente, torna-se essencial sintetizar criticamente os dados disponíveis por meio de revisão sistemática e metanálise, permitindo avaliar de forma comparativa a taxa de recorrência e evoluções da ICD na DII em pacientes tratados com antibióticos, contribuindo para fundamentar decisões clínicas e direcionar futuras pesquisas.

2 OBJETIVOS

- Avaliar, por meio de revisão sistemática e metanálise, a taxa de recorrência da infecção por *C. difficile* em pacientes com DII após o tratamento inicial com metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina
- Descrever desfechos clínicos relevantes, incluindo necessidade de colectomia e mortalidade de acordo com a terapia inicial para ICD.

3 JUSTIFICATIVA

A ICD representa uma das principais complicações infecciosas em pacientes com DII, associando-se a pior evolução clínica, maior necessidade de hospitalização, risco aumentado de colestomia e elevação da mortalidade. Embora diretrizes internacionais tenham avançado no manejo da ICD na população geral, a aplicação direta dessas recomendações aos pacientes com DII permanece limitada. Isso se deve ao fato de que a fisiopatologia da DII envolve disbiose profunda, comprometimento da barreira epitelial e graus variáveis de imunossupressão — condições que podem modificar tanto a resposta antimicrobiana quanto o risco de recorrência, diferindo substancialmente daqueles observados em indivíduos sem DII.

Apesar da relevância clínica, os estudos comparativos avaliando metronidazol, vancomicina e fidaxomicina, especificamente em pacientes com DII, ainda são escassos, heterogêneos e retrospectivos. Assim, as decisões terapêuticas nesse grupo frequentemente se baseiam na extrapolação de evidências da população geral, o que pode resultar em condutas divergentes entre serviços e profissionais, impactando diretamente o prognóstico. Além disso, a maior taxa de recorrência observada na DII após o tratamento da ICD levanta a necessidade de compreender se determinados antimicrobianos oferecem vantagem nesse subgrupo, considerando seus mecanismos de ação e impacto sobre a microbiota.

Diante desse cenário, justifica-se a realização de uma revisão sistemática com metanálise que sintetize criticamente a literatura existente, permitindo comparar a eficácia e os desfechos clínicos associados aos principais esquemas terapêuticos disponíveis. Ao avaliar metronidazol, vancomicina e fidaxomicina de forma estruturada e específica para a DII, este estudo busca contribuir para o aprimoramento da prática clínica, padronização de condutas e suporte à tomada de decisão em um grupo particularmente vulnerável. Ademais, ao identificar lacunas na produção científica, a pesquisa orienta o desenvolvimento de futuros estudos prospectivos, fundamentais para estabelecer recomendações terapêuticas mais precisas e baseadas em evidências.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Este estudo consiste em uma revisão sistemática com metanálise, conduzida de acordo com as recomendações do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O protocolo de pesquisa foi previamente registrado na plataforma PROSPERO sob o número (CRD420250491687) assegurando transparência metodológica e reprodutibilidade.

4.2 Questão da pesquisa / Estrutura PICO

A questão norteadora foi formulada por meio da estratégia PICO, da seguinte forma:

| Elemento | Descrição |
|------------------------|---|
| P (População) | Pacientes adultos com DII (DC ou RCU) diagnosticados com ICD. |
| I (Intervenção) | Tratamento com metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina. |
| C (Comparador) | Comparação direta entre os antimicrobianos avaliados. |
| O (Desfechos) | Falha terapêutica, recorrência da infecção, complicações clínicas, necessidade de hospitalização, colectomia e mortalidade. |

A fidaxomicina foi considerada como intervenção de interesse, ainda que se reconheça a possível escassez de estudos comparativos específicos para DII. Essa decisão foi mantida para garantir abrangência metodológica e transparência na avaliação do corpo de evidências disponível.

4.3 Estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada nas bases MEDLINE, EMBASE, PubMed, Epistemonikos e Cochrane Library, sem restrição de idioma. A busca inicial foi conduzida até outubro de 2023 e posteriormente atualizada até outubro de 2024, a fim de identificar novos estudos publicados no período.

Os descritores utilizados incluíram termos controlados e palavras-chave livres relacionados a doença inflamatória intestinal e *Clostridioides difficile* e antibióticos, utilizando operadores booleanos AND e OR.

A estratégia foi adaptada conforme a sintaxe de cada base, usando filtro para “trial” quando disponível e ela completa está apresentada no Apêndice 1. Referências adicionais foram identificadas por busca manual nas listas bibliográficas dos estudos incluídos.

4.4 Critérios de inclusão

- Estudos observacionais, coortes, ensaios clínicos ou séries maiores (≥ 10 pacientes).
- População ≥ 18 anos com diagnóstico confirmado de **DII**.
- Diagnóstico de **infecção ativa por *C. difficile*** por teste de toxina e/ou PCR/NAAT.
- Estudos que compararam metronidazol, vancomicina e/ou fidaxomicina.
- Artigos completos ou resumos de congressos quando apresentaram dados numéricos suficientes para extração.

4.5 Critérios de exclusão

- Séries de casos com menos de 10 relatos, relatos isolados, revisões narrativas ou editoriais.
- Estudos utilizando terapias concomitantes capazes de modificar desfecho antimicrobiano (ex.: Bezlotoxumabe ou transplante fecal) que constituíam a intervenção principal.
- Estudos pediátricos.
- Diagnóstico clínico de ICD sem confirmação laboratorial.

4.6 Identificação e Seleção dos Estudos

A seleção foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes: (1) triagem por título e resumo e (2) leitura integral dos textos potencialmente elegíveis. Em caso de discordância, um terceiro revisor atuou como avaliador final para consenso. Artefatos duplicados foram removidos previamente.

Inicialmente foram identificados 2.086 registros.

Após a remoção automática de duplicatas pelo Rayyan, restaram 1.379 estudos.

A triagem manual identificou 113 duplicatas adicionais, resultando em 1.266 registros para leitura de título e resumo.

Destes:

- 1.156 foram excluídos na triagem inicial.
- 53 estudos foram avaliados em texto completo.
- 9 estudos preencheram critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão qualitativa.
- 4 estudos foram incluídos na metanálise.

O processo completo de seleção dos estudos será apresentado no fluxograma PRISMA (Figura 1) na seção de Resultados.

4.7 Extração dos Dados

Foram extraídos, quando tinham tais informações:

- Características dos estudos (ano, país, desenho)
- Características dos pacientes (tipo de DII, gravidade)
- Tratamento recebido (dose, via, duração)
- Desfechos clínicos (falha terapêutica, recorrência, mortalidade)

4.8 Avaliação da Qualidade / Risco de Viés

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com o instrumento ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions), considerando os domínios recomendados pelo Cochrane Methods Group.

O risco de viés foi classificado como:

- Baixo
- Moderado

- Alto
- Crítico

A síntese completa da avaliação encontra-se disponível no Apêndice A.

4.9 Análise (Metanálise)

A síntese quantitativa dos dados foi conduzida por meio de metanálise utilizando o software Review Manager (RevMan), versão 5.4 (The Cochrane Collaboration). Para os desfechos dicotômicos (falha terapêutica e recorrência), foi empregada a medida de efeito Odds Ratio (OR) com intervalos de confiança de 95%. O cálculo foi realizado utilizando o método de Mantel-Haenszel (M-H).

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada inicialmente por inspeção visual do Forest plot e, posteriormente, quantificada pelo teste do qui-quadrado (χ^2) e pelo índice I^2 , sendo este último interpretado conforme recomendações do Cochrane Handbook ($I^2 > 50\%$ indicando heterogeneidade substancial), como:

- Até 25%: baixa
- 26–50%: moderada
- 51–75%: substancial
- >75%: alta

Nos dados sintetizados para recorrência, observou-se heterogeneidade moderada a elevada ($I^2 = 66\%$), motivo pelo qual foi adotado o modelo de efeitos aleatórios. A significância estatística foi considerada para $p < 0,05$.

A escolha do modelo de efeitos aleatórios justifica-se pela variabilidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, que diferiam quanto à população estudada, gravidade da doença, estratégias terapêuticas adjuvantes e critérios diagnósticos de ICD. Esse modelo assume que os estudos estimam efeitos verdadeiros distintos, refletindo melhor a realidade da prática clínica em pacientes com DII.

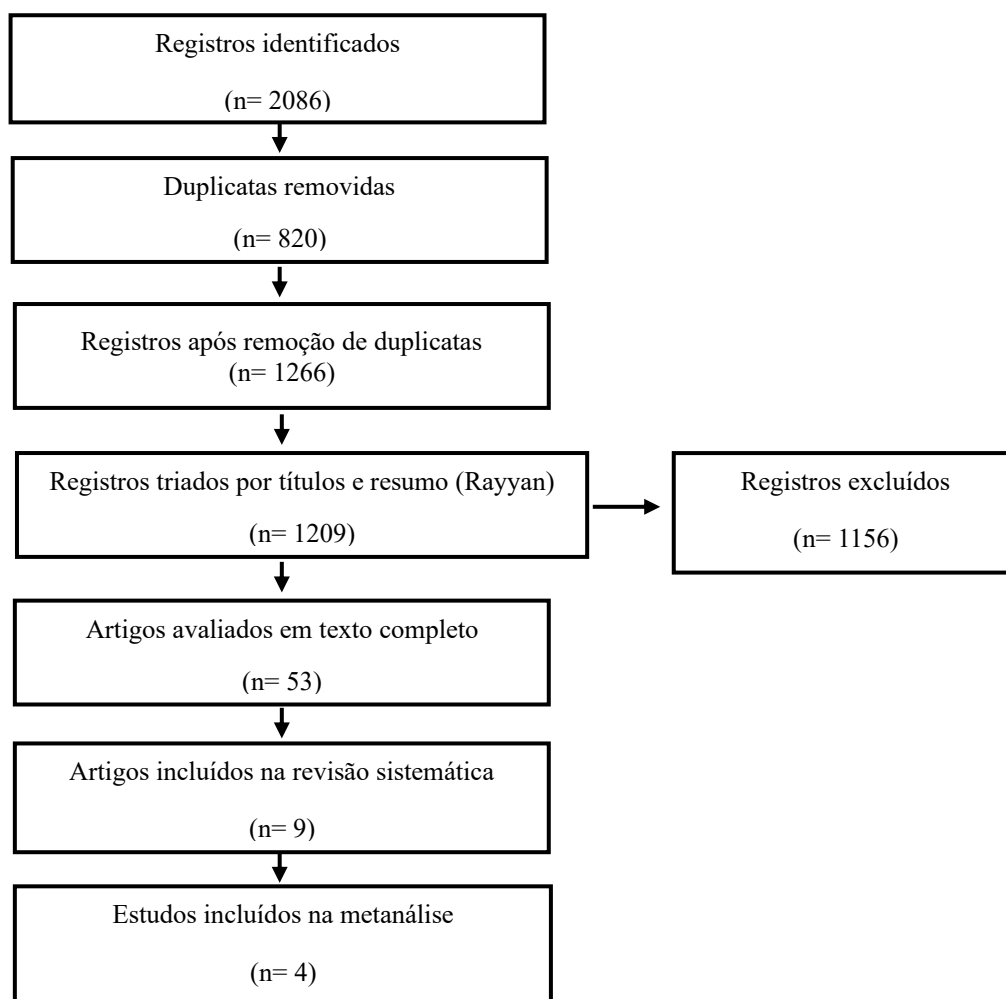
5 RESULTADOS

5.1 Identificação e Seleção dos Estudos

A busca inicial identificou 2.086 registros. Após a remoção automática de duplicatas no Rayyan, restaram 1.379 registros, e outras 113 duplicatas foram excluídas manualmente, totalizando 1.266 estudos para triagem por título e resumo.

Destes, 1.156 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Foram avaliados 53 artigos em texto completo, dos quais 9 foram incluídos na síntese qualitativa, e 4 apresentaram dados comparáveis para inclusão na metanálise (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise.



Fonte: Elaborado pela autores, a partir dos estudos incluídos na revisão (2025).

5.2 Estudos Incluídos

Foram incluídos nove estudos, totalizando 643 pacientes com diagnóstico de DII e ICD. Desses estudos, quatro apresentaram dados diretamente comparáveis para metanálise (Bowink et al., 2015; Dharbhamulla et al., 2018; Hamid et al., 2014; Horton et al., 2012).

Todos os estudos incluídos eram retrospectivos, conduzidos em centros terciários, com amostras variando entre 33 e 141 pacientes. Os estudos variaram quanto ao local de acometimento da DII, método diagnóstico da ICD, definição de recorrência e tempo de seguimento.

5.3- Avaliação do risco de viés

A avaliação pelo instrumento ROBINS-I (Tabela 1 em Apêndice A) demonstrou risco de viés moderado a alto na maioria dos estudos, principalmente devido ao delineamento retrospectivo, ausência de randomização e potenciais fatores de confusão (atividade da doença, exposição prévia a antibióticos e uso concomitante de imunossupressores).

A aplicação do ROBINS-I revelou risco de viés variando de moderado a alto, principalmente devido a:

- Heterogeneidade na definição diagnóstica de ICD,
- Variabilidade na gravidade da DII,
- Diferenças no uso de imunossupressores e biológicos.

5.4 Características da População e dos Estudos Incluídos

Os nove estudos incluídos envolveram um total de 643 pacientes com diagnóstico de DII e ICD. A idade média combinada foi de 42,6 anos. Entre os estudos que relataram sexo (n = 461), observou-se:

- 183 (39,8%) pacientes do sexo masculino
- 248 (53,7%) pacientes do sexo feminino
- 6,5% não apresentavam informação registrada

A maioria dos pacientes apresentava RCU ou DC com acometimento colônico, padrão já reconhecido como fator de maior susceptibilidade à colonização e infecção por *C. difficile*. Os métodos diagnósticos variaram entre teste de toxina, PCR, ou abordagem combinada, aspecto considerado na análise crítica de risco de viés.

As intervenções avaliadas foram:

- Vancomicina VO
- Metronidazol VO ou IV

Em alguns estudos, fidaxomicina foi descrita, porém sem número suficiente para análise comparativa, sendo incluída apenas na síntese narrativa. A amostra consolidada dos nove estudos está apresentada na Tabela 2 e a amostra separada por tipo de intervenção avaliada na Tabela 3.

Tabela 2 - Características gerais da população incluída (n = 643).

| Variável | Valor |
|---------------------------------|-----------------------|
| Total de pacientes | 643 |
| Idade média (anos) | 42,6 |
| Sexo masculino (n = 461) | 183 (39,8%) |
| Sexo feminino (n = 461) | 248 (53,7%) |
| Tipo de DII predominante | Retocolite ulcerativa |

Fonte: Elaborado pelos autores, a partir dos estudos incluídos na revisão (2025).

Tabela 3 - Número de pacientes em relação a intervenção usada.

| Tratamento | n (%) |
|-------------------------------|--------------|
| Metronidazol | 235 (36,5%) |
| Vancomicina oral | 158 (24,6%) |
| Ambos durante o curso clínico | 170 (26,4%) |

Fonte: Elaborado pela autores, a partir dos estudos incluídos na revisão (2025).

5.5 Desfechos Clínicos

Os desfechos clínicos comparativos entre metronidazol e vancomicina encontram-se apresentados na Tabela 4. O desfecho mais frequentemente relatado foi recorrência da infecção, seguido por necessidade de colectomia e mortalidade. Os achados sugerem que o risco de colectomia é maior na RCU e que houve uma tendência para maior taxa de recorrência da ICD em pacientes tratados com metronidazol. A mortalidade foi baixa nos estudos incluídos e não diferiu entre metronidazol e vancomicina, sendo mais relacionada à gravidade da inflamação colônica subjacente do que ao antibiótico utilizado.

Tabela 4 - Desfechos clínicos em pacientes com DII e ICD, segundo tratamento antibiótico.

| Desfecho | Metronidazol (n=235) | Vancomicina (n=158) |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Recorrência da infecção | 41 (17,4%) | 13 (8,2%) |
| Colectomia* | 5 de 10 (50%) | 3 de 9 (33%) |
| RCU+ ICD leve | | |
| RCU+ ICD grave | ~7 de 29 (24%) | ~2 de 13 (15%) |
| Mortalidade** | 1 | 1 |

Fonte: Elaborado pelos autores, a partir dos estudos incluídos na revisão (2025).

**Desfechos clínicos em pacientes com DII e ICD, segundo tratamento antibiótico. Apenas Horton et al. (2014) relatou colectomia estratificada de acordo com o antibiótico utilizado, e apenas em pacientes com retocolite ulcerativa (RCU).*

*** Apenas Horton et al. (2014) relatou mortalidade estratificada por regime antimicrobiano.*

Entre pacientes com retocolite ulcerativa e ICD grave, Horton et al. (2014) observaram necessidade de colectomia em 50% dos pacientes inicialmente tratados com metronidazol (5 de 10), em comparação com 33% daqueles tratados com vancomicina (3 de 9). Em casos não graves, a diferença manteve-se, embora em menor magnitude (24% versus 15%). No estudo australiano de Jacob et al. (2024), que incluiu apenas casos leves a moderados, não houve necessidade de colectomia em nenhum dos grupos. Esses achados sugerem que a necessidade de colectomia está mais relacionada à gravidade inflamatória colônica subjacente do que ao antibiótico utilizado isoladamente.

A mortalidade atribuível à ICD em pacientes com DII foi baixa, variando de 2% a 5% nos estudos incluídos. Apenas Horton et al. (2014) estratificou mortalidade conforme o regime antimicrobiano, identificando 1 óbito no grupo tratado com metronidazol e 1 óbito no grupo tratado com vancomicina. Nos demais estudos, a mortalidade foi reportada de forma agregada, não sendo possível atribuir diferenças entre os regimes terapêuticos.

No estudo hospitalar de Horton et al. (2014), o uso de corticosteroides na admissão esteve associado a maior gravidade da ICD (40% vs 20%; $p \approx 0,04$) e maior readmissão em 30 dias (29% vs 8%; $p \approx 0,01$) em comparação a pacientes que não utilizavam corticosteroides.

Em análise multicêntrica retrospectiva, Solanky et al. observaram que pacientes que tiveram escalonamento ou ajuste de corticosteroides durante o manejo da ICD apresentaram maior ocorrência de desfechos adversos, incluindo evolução cirúrgica, quando comparados àqueles que mantiveram a dose ou não utilizavam corticosteroides.

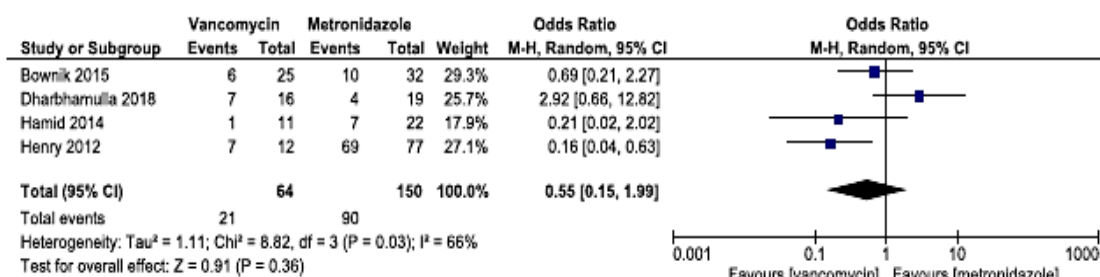
Além disso, em coorte contemporânea, Gupta et al. mostraram que o estado de imunossupressão (categoria que inclui uso de corticosteroides) esteve associado a menor probabilidade de resposta clínica ao tratamento antibiótico para ICD.

5.6 Análise Quantitativa (Metanálise)

A metanálise incluiu 4 estudos ($n = 214$ pacientes), sendo 64 tratados com vancomicina e 150 com metronidazol. O desfecho primário avaliado foi recorrência da infecção.

O modelo de efeitos aleatórios (DerSimonian-Laird) demonstrou que o uso de vancomicina não apresentou diferença estatisticamente significativa na taxa de recorrência quando comparado ao metronidazol (OR = 0,55 (IC95% 0,15 – 1,99, $p = 0,36$, $I^2 = 66\%$ com heterogeneidade substancial) (Figura 2).

Figura 2 - Gráfico de floresta (Forest plot) comparando a taxa de recorrência de ICD entre pacientes tratados com metronidazol e vancomicina.



Fonte: Desenvolvido pelos autores, a partir dos estudos incluídos na revisão (2025).

Entretanto, a tendência geral, sugeriu menor probabilidade de recorrência no grupo tratado com vancomicina, embora os intervalos de confiança amplos indiquem imprecisão das estimativas, possivelmente relacionada ao pequeno tamanho amostral e ao desenho observacional dos estudos incluídos. Essa tendência foi vista especialmente em pacientes com DII colônica ativa, embora esse achado deva ser interpretado com cautela devido aos vieses citados acima. A heterogeneidade observada (66%) reflete diferenças de gravidade, imunossupressão e método diagnóstico entre os estudos.

5.7 Qualidade da evidência (GRADE)

A força da evidência foi classificada como baixa a moderada, principalmente devido ao delineamento observacional e heterogeneidade entre os estudos.

5.8 Artigo Resultante

Os resultados desta pesquisa deram origem a um manuscrito científico intitulado “Management of *Clostridioides difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Efficacy”, o qual encontra-se apresentado integralmente no Anexo B desta dissertação, conforme exigência do Programa de Pós-Graduação.

No artigo, detalham-se de forma integrada a fundamentação teórica, estratégia metodológica, resultados quantitativos, análise crítica e implicações clínicas do estudo.

6 DISCUSSÃO

A relação entre a ICD e a DII constitui um campo de crescente interesse clínico e científico. A DII, que compreende principalmente a RCU e a DC, caracteriza-se por inflamação crônica da mucosa gastrointestinal, disbiose persistente e comprometimento da barreira epitelial (ECCO, 2023). Esses elementos fisiopatológicos criam um ambiente colônico favorável à colonização pelo *C. difficile* e potencializam a expressão de toxinas, resultando em maior risco de infecção e de recorrência quando comparado à população geral (KHANNA, 2020; DUBBERKE; MCDONALD, 2024).

No presente trabalho, identificamos nove estudos envolvendo um total de 643 pacientes com DII e ICD, com predominância de casos de RCU na amostra analisada. Esse achado é coerente com a literatura, uma vez que a RCU envolve inflamação contínua da mucosa colônica, maior alteração da microbiota local e permeabilidade aumentada, condições que favorecem tanto a colonização quanto a expressão das toxinas TcdA e TcdB (ALLEGRETTI et al., 2021; VOTH; BALLARD, 2020). Em contraste, pacientes com DC limitada ao íleo apresentam menor risco de ICD, o que reforça o papel crítico do microambiente colônico na patogênese da infecção (KHANNA et al., 2020).

Um ponto central no contexto clínico é a dificuldade em distinguir atividade inflamatória da DII de sintomas atribuíveis à ICD, já que ambas podem cursar com diarreia, dor abdominal, febre e elevação de biomarcadores inflamatórios, como a Calprotectina fecal (KHANNA, 2020). Essa sobreposição sintomática pode levar tanto ao uso indiscriminado de antibióticos ou a intensificação inadvertida de imunossupressores, aumentando risco de desfechos adversos. Nessa perspectiva, torna-se essencial a realização de testagem específica para ICD em pacientes com DII e exacerbação sintomática, especialmente na RCU moderada a grave.

Em nossa análise, observou-se que o uso de corticosteroides esteve associado a evolução clínica menos favorável em pacientes com DII e ICD. Estudos hospitalares demonstraram maior gravidade do episódio, maior probabilidade de readmissão em curto prazo e maior necessidade de colectomia entre usuários de corticosteroides (Horton et al., 2014). Coortes retrospectivas também sugerem pior desfecho quando há necessidade de ajuste ou escalonamento da dose de corticosteroides durante o tratamento, incluindo maior chance de evolução cirúrgica (Solanky et al., 2017). Além disso, dados contemporâneos indicam que o estado de imunossupressão, categoria na qual se insere o uso de corticosteroides, pode reduzir a probabilidade de resposta

clínica ao antibiótico na ICD (Gupta et al., 2021). Embora o papel do corticosteroide não seja isolável de forma totalmente independente da atividade inflamatória subjacente da DII, o padrão observado reforça que o corticosteroide funciona como marcador clínico de maior gravidade e risco de evolução desfavorável, incluindo desfechos cirúrgicos, nesses pacientes.

Esse padrão já havia sido descrito em coortes clássicas, como Rodemann et al. (2007), que demonstraram que o uso de corticosteroides aumentava significativamente o risco de falha terapêutica e complicações em pacientes com DII com ICD. Assim, nossos achados reforçam que o corticosteroide atua como um marcador prognóstico negativo independente, mais do que um simples indicador de atividade inflamatória subjacente, e deve ser considerado cuidadosamente no manejo desses pacientes. Este aumento no risco de ICD e relação com uma maior taxa de recorrência e de complicações, ocorre possivelmente devido à supressão da imunidade da mucosa, redução da integridade epitelial e alteração secundária da microbiota intestinal (RODEMANN et al., 2007; FEUERSTADT et al., 2022).

No caso dos agentes biológicos (como anti-TNF, anti-integrina e anti-IL-12/23), os estudos incluídos não avaliaram seu impacto de forma isolada sobre os desfechos da ICD. Diretrizes recentes sugerem que o risco infeccioso esteja mais relacionado à atividade inflamatória da DII e à presença de imunossupressão global do que ao mecanismo específico do biológico utilizado (ECCO, 2023; Khanna et al., 2020). Assim, o efeito dos biológicos sobre a ICD parece mais variável e dependente do contexto clínico, diferentemente do padrão mais consistente observado com corticosteroides.

Apesar da ausência de dados comparativos diretos entre diferentes biológicos nos estudos incluídos, as diretrizes atuais destacam que o controle adequado da inflamação da DII é um dos principais determinantes da evolução clínica durante a ICD. Assim, mais do que o mecanismo do biológico isoladamente, o que parece influenciar o desfecho é se o paciente se mantém estável ou descompensado em relação à sua doença de base. A interrupção indiscriminada do biológico pode resultar em exacerbação inflamatória, a qual, por sua vez, dificulta a resolução clínica da infecção e pode prolongar o curso da ICD (ECCO, 2023; Khanna et al., 2020). Portanto, a avaliação cuidadosa da necessidade de manutenção, postergação ou otimização da terapia da DII durante o manejo da ICD permanece essencial e deve ser individualizada.

No que diz respeito ao tratamento antibiótico, os estudos avaliados utilizaram predominantemente metronidazol e vancomicina. A recorrência observada em nossa análise foi

de 17,4% entre pacientes tratados com metronidazol e 8,2% entre aqueles tratados com vancomicina, achado consistente com metanálises da população geral que apontam maior eficácia clínica, menor taxa de falha terapêutica e recorrência com vancomicina (IDSA; SHEA, 2021; DUBBERKE; MCDONALD, 2024). A metanálise realizada com quatro dos estudos incluídos reforçou essa tendência, sugerindo melhor desempenho da vancomicina, embora a elevada heterogeneidade ($I^2 = 66\%$) e o delineamento retrospectivo dos estudos limitem a força das conclusões. Assim, embora haja indícios de superioridade terapêutica, permanece necessária a realização de ensaios prospectivos específicos na população com DII.

A fidaxomicina, por sua vez, possui um racional fisiológico particularmente atrativo para a DII por ser um antibiótico macrolídeo não absorvível com maior seletividade para *C. difficile* e menor impacto sobre a microbiota comensal. Embora não tenham sido identificados estudos que avaliassem especificamente o uso de fidaxomicina em pacientes com DII e ICD, ela tem sido associada a menores taxas de recorrência dessa infecção na população geral (MCELLISTREM et al., 2022; FEUERSTADT et al., 2022). No entanto, pacientes com DII foram amplamente sub-representados ou excluídos nos ensaios clínicos que fundamentaram essas recomendações, o que torna incerta a magnitude do benefício nesse subgrupo (JOHNSON et al., 2021). Além disso, no Brasil, a indisponibilidade rotineira da fidaxomicina representa uma barreira adicional ao seu uso clínico, restringindo sua aplicabilidade prática e reforçando a necessidade de alternativas terapêuticas viáveis.

Em uma metanálise recente de ensaios clínicos randomizados conduzida por Tashiro et al. (2022) demonstrou que a fidaxomicina apresenta desempenho superior à vancomicina na população geral com ICD. Nessa análise, que incluiu seis ensaios clínicos, a fidaxomicina esteve associada a maior taxa de cura global (RR = 1,18; IC 95% 1,09–1,26; $p < 0,00001$) e menor taxa de recorrência (RR = 0,59; $p < 0,0001$), mantendo eficácia clínica similar em relação à resolução inicial dos sintomas (sem diferença na cura clínica) e perfil de segurança comparável. Esses achados reforçam a plausibilidade de benefício da fidaxomicina em cenários onde a recorrência representa impacto clínico relevante, como na sobreposição entre DII e ICD. Portanto, a ausência de estudos direcionados à população com DII não invalida seu potencial, mas evidencia uma lacuna importante de pesquisa e um possível campo para futuros ensaios clínicos.

Outro aspecto relevante diz respeito à restauração da microbiota intestinal após o tratamento da ICD. Estudos mostram que o metronidazol e a vancomicina impactam negativamente a diversidade bacteriana colônica, enquanto a fidaxomicina preserva melhor o

ecossistema intestinal (SEEKATZ et al., 2018). Em pacientes com DII, que já apresentam disbiose de base, essa diferença pode ser clinicamente mais pronunciada, sugerindo um racional teórico favorável à fidaxomicina nesse subgrupo, embora ainda não existam ensaios definitivos que confirmem tal benefício.

A necessidade de hospitalização, o tempo de internação e a ocorrência de colectomia também se destacaram como desfechos clínicos relevantes. Em nossa análise, a colectomia ocorreu predominantemente em pacientes com RCU, alinhando-se ao entendimento de que a inflamação colônica contínua aumenta o risco de complicações graves (ALLEGRETTI et al., 2021; KHANNA et al., 2020). Esse dado reforça a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado da ICD em pacientes com RCU, especialmente na vigência de atividade inflamatória moderada a grave, reforçando o papel do fenótipo colônico e da inflamação contínua como determinantes de pior prognóstico (ALLEGRETTI et al., 2021). Da mesma forma, a mortalidade, embora relativamente baixa, esteve associada a doença mais grave no momento do diagnóstico da ICD. Em adição, nesta metanálise a necessidade de colectomia foi similar entre pacientes tratados com metronidazol ou vancomicina.

Por fim, destaca-se a heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos, sobretudo em relação aos critérios diagnósticos utilizados, gravidade da DII, uso de imunossupressores e regimes terapêuticos. Tais limitações metodológicas dificultam a extrapolação de conclusões definitivas e reforçam a necessidade de ensaios clínicos prospectivos, com padronização diagnóstica e estratificação por subtipo de DII e grau de atividade inflamatória.

Assim, embora os achados do presente estudo sugiram tendência de menores taxas de recorrência e, principalmente, de colectomia com vancomicina em comparação ao metronidazol na ICD associada à DII, tais resultados devem ser interpretados com cautela. O manejo ideal provavelmente exige abordagem individualizada, considerando subtipo da DII, atividade da doença, uso concomitante de imunossupressores e disponibilidade terapêutica. Ademais, a ausência de estudos robustos avaliando a fidaxomicina especificamente em DII representa lacuna relevante e de grande impacto clínico, justificando a necessidade de pesquisas futuras.

Além disso, nossos achados dialogam com dados de coortes internacionais de grande escala. No estudo IBIS, que avaliou o manejo da ICD em pacientes com DII em múltiplos centros norte-americanos e europeus, observou-se que a recorrência e o risco de complicações são significativamente mais elevados nos pacientes com atividade inflamatória colônica e naqueles expostos recentemente a corticosteroides sistêmicos (FEUERSTADT et al., 2022). De

forma semelhante ao observado em nossa metanálise, a vancomicina apresentou taxas menores de falha terapêutica inicial quando comparada ao metronidazol, embora o benefício em termos de recorrência tenha variado conforme gravidade da DII no momento do tratamento. Esses achados reforçam a noção de que o estado inflamatório da mucosa é um modificador fundamental da eficácia terapêutica e, portanto, deve ser considerado na escolha do antimicrobiano.

Outro ponto relevante diz respeito ao transplante de microbiota fecal, frequentemente citado como estratégia eficaz para casos recorrentes de ICD. Embora estudos na população geral demonstrem elevadas taxas de remissão após esta estratégia, a aplicação dessa terapia em pacientes com DII encontra-se em nítida expansão. Entretanto, em indivíduos com inflamação colônica ativa, o transplante de microbiota fecal pode desencadear exacerbação da doença de base ou perda de resposta aos imunobiológicos em curso (ALLEGRETTI et al., 2021). Assim, apesar de representar alternativa terapêutica promissora para a ICD recorrente, seu uso na DII exige seleção cautelosa de pacientes, monitorização especializada e protocolos assistenciais padronizados, o que atualmente limita sua aplicabilidade rotineira.

Considerando as lacunas identificadas, torna-se evidente a necessidade de ensaios prospectivos adequadamente desenhados que avaliem a eficácia comparativa entre antibióticos na ICD associada à DII, reforçando que a escolha antibiótica nestes casos, não deve ser uma extrapolação direta da população geral. A disbiose, o grau de inflamação mucosa, o uso de imunossupressores e o subtipo de DII influenciam significativamente a resposta terapêutica e o risco de recorrência. Ademais, a ausência de ensaios clínicos prospectivos dedicados à população com DII permanece uma lacuna crítica na literatura.

Um modelo de estudo futuro poderia incluir estratificação inicial dos pacientes conforme o subtipo de DII (RCU versus DC), grau de atividade inflamatória colônica, uso concomitante de terapias imunossupressoras e status de disbiose pré-tratamento. Adicionalmente, a inclusão de desfechos centrados no paciente, como qualidade de vida, duração da hospitalização e tempo até recuperação funcional, permitiria uma avaliação mais abrangente da eficácia terapêutica. Ensaios multicêntricos, randomizados, com acompanhamento mínimo de 8 a 12 semanas após o término do tratamento antimicrobiano, poderiam responder de forma mais definitiva à questão sobre qual esquema oferece melhor controle da ICD e com menor taxa de recorrência em pacientes com DII.

Em síntese, este trabalho contribui ao consolidar o entendimento de que a escolha do esquema antimicrobiano na DII com ICD deve ser guiada não apenas pela gravidade da infecção, mas pela fisiopatologia própria da DII, pelo histórico terapêutico e pelo risco de recorrência. Até que novas evidências prospectivas estejam disponíveis, a vancomicina se mantém como a opção mais consistente no cenário nacional, enquanto o papel da fidaxomicina permanece promissor, porém ainda limitado pela escassez de dados específicos e por barreiras de acesso. Assim, esta dissertação destaca uma lacuna científica ainda não preenchida e, ao fazê-lo, aponta o caminho para futuros estudos capazes de transformar condutas, reduzir recorrências e melhorar prognósticos em uma população que permanece vulnerável e sub-representada.

7 CONCLUSÃO

- ICD é mais frequente, pode apresentar curso clínico mais grave e tem maior probabilidade de recorrência, especialmente em pacientes com RCU ou com DC com acometimento colônico.

- A análise dos estudos evidenciou maior taxa de recorrência após tratamento com metronidazol quando comparada à vancomicina.

- A eficácia da fidaxomicina na DII permanece insuficientemente estabelecida, devido à sub-representação desses pacientes nos ensaios clínicos.

- A taxa de mortalidade pela ICD na DII foi similar em pacientes tratados com vancomicina ou metronidazol, enquanto colectomia ocorreu mais naqueles tratados com metronidazol.

REFERÊNCIAS

ALLEGRETTI, J. R. et al. Clostridioides difficile infection and inflammatory bowel disease: a multicenter cohort study. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 27, n. 12, p. 1901–1909, 2021.

AMAKYE, E. A. et al. Clostridioides difficile infection in inflammatory bowel disease: risk, outcomes, and therapeutic considerations. *World Journal of Gastroenterology*, v. 31, p. 412–426, 2025.

BOWINK, E.; BOWEN, J.; SMITH, B.; et al. Treatment for Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease diagnosed in the outpatient setting: metronidazole versus vancomycin. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 9, n. 1, p. 17–23, 2015.
DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju003.

BRAGA, D. S. et al. Incidence of healthcare-associated Clostridioides difficile infection in a quaternary referral university hospital in Brazil. *Journal of Infection and Public Health*, v. 16, p. 1600–1606, 2023.

CAMPBELL, I.; AMIN, A.; GRAHAM, M.; et al. Clostridium difficile infection in pre-existing inflammatory bowel disease: a case series. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 11, n. 1, p. 50–54, 2017.
DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw131.

CARON, B.; PEYRIN-BIROULET, L.; DANESI, E. Epidemiology of inflammatory bowel disease across regions. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 18, supl. 2, p. ii3–ii15, 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Clostridioides difficile Infection (CDI): Clinical Information and Surveillance. 2025. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cdiff>. Acesso em: 30 out. 2025.

CHEN, M. et al. Risk of Clostridioides difficile infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 39, p. 501–512, 2024.

DHARBHAMULLA, N.; MARCHETTA, C.; AHUJA, A.; et al. Clostridium difficile in inflammatory bowel disease: which treatment regimen is superior? *Inflammatory Bowel*

Diseases, v. 24, n. 4, p. 889–896, 2018.

DOI: 10.1093/ibd/izy013.

DUBBERKE, E. R.; MCDONALD, L. C. Clostridioides difficile infection. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 37, n. 3, e00011-23, 2024.

ECCO – European Crohn’s and Colitis Organisation. *ECCO Guidelines for the Management of IBD*. 2023. Disponível em: <https://www.ecco-ibd.eu>. Acesso em: 30 out. 2025.

FEUERSTADT, P. et al. Bezlotoxumab for preventing recurrent Clostridioides difficile infection. *New England Journal of Medicine*, v. 386, p. 1280–1290, 2022.

GASPARINI, R. G.; SASAKI, L. Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, v. 11, p. 423–429, 2018.

GIRÃO, E. S. et al. Prevalence of Clostridioides difficile-associated diarrhea in hospitalized patients in five Brazilian centers: a multicenter prospective study. *Anaerobe*, v. 66, p. 102267, 2020.

GUPTA, A.; SOLANKY, D.; LEE, C.; et al. Diagnostic modality of Clostridioides difficile infection predicts treatment response and outcomes in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 65, p. 3483–3492, 2020.

DOI: 10.1007/s10620-019-05953-9.

HAMID, F. et al. Metronidazole treatment of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease is associated with a high risk of treatment failure and recurrence. *Journal of Crohn’s and Colitis*, v. 8, n. 4, p. 298–305, 2014.

HORTON, H. A. et al. Patients with ulcerative colitis hospitalized with Clostridium difficile infection should be treated with vancomycin regardless of CDI severity. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 57, p. 165–171, 2012.

HORTON, H. A. et al. Antibiotics for treatment of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 20, p. 1–8, 2014.

IDSA; SHEA. Clinical Practice Guideline for the Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults: 2021 Focused Update. *Clinical Infectious Diseases*, 2021.

JACOB, R. et al. Outcomes of *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter cohort from Australia. *Journal of Crohn's & Colitis*, v. 18, n. 3, p. 412–420, 2024.

JOHNSON, S. et al. Clinical practice guidelines for *Clostridioides difficile* infection in adults: 2021 update. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, p. e1029–e1044, 2021.

KHANNA, S. Management of *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*, v. 18, n. 4, p. 347–358, 2020.

LAWSON, P. A. et al. Reclassification of *Clostridium difficile* to *Clostridioides difficile*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 66, p. 102–111, 2016.

MCELLISTREM, M. J. et al. Fidaxomicin vs vancomycin: outcomes in initial and recurrent *C. difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, p. 120–128, 2022.

QUARESMA, A. B.; SAAD-HOSSNE, R.; GASPARINI, R. G. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 35, n. 4, p. 259–264, 2019.

QUARESMA, A. B. et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in Brazil. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 15, p. 100368, 2022.

RODEMANN, C. et al. Increased risk for colectomy in ulcerative colitis patients with *Clostridium difficile* infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 5, n. 8, p. 993–998, 2007.

RUAN, W. et al. Global incidence and prevalence trends of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Journal of Gastroenterology*, v. 60, n. 2, p. 134–149, 2025.

SEEKATZ, A. M. et al. Restoration of the gut microbiome after antibiotic treatment. *Microbiome*, v. 6, p. 1–11, 2018.

SOLANKY, D.; GUPTA, A.; KESWANI, R.; et al. Corticosteroids may influence outcomes in inflammatory bowel disease patients with *Clostridium difficile* infection. *Annals of Gastroenterology*, v. 31, n. 1, p. 85–90, 2018.
DOI: 10.20524/aog.2017.0206.

TASHIRO, S. et al. Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 28, n. 3, p. 396–404, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X22002343>. Acesso em: 24/04/25.

VOTH, D. E.; BALLARD, J. D. *Clostridioides difficile* toxins. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 84, e00018–20, 2020.

YAMADA, T. et al. Access barriers to fidaxomicin in South America. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 38, p. 101–107, 2024.

Apêndice A – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo ROBINS-I

Tabela 1 – Risco de viés – ROBINS -I

| Estudo (Ano) | Vieses de Confusão | Seleção dos Participantes | Classificação da Intervenção | Desfechos Medidos | Dados Incompletos | Relato Seletivo | Risco Global |
|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------|
| Bownik et al., 2015 | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado |
| Dharbhamulla et al., 2018 | Alto | Moderado | | Moderado | Baixo | Baixo | Alto |
| Hamid et al., 2014 | Alto | Alto | Baixo | Alto | Moderado | Baixo | Alto |
| Horton et al., 2012 | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado |
| Horton et al., 2014 | Alto | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Alto |
| Solanky et al., 2018 | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado |
| Gupta et al., 2020 | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado |
| Campbell et al., 2017 | Alto | Alto | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Alto |
| Amakye et al., 2025 | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | Moderado |

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

ANEXO A - COMPROVANTE DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO

02/11/2025, 17:34

ScholarOne Manuscripts

Arquivos de Gastroenterologia

Home

Author

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

Arquivos de Gastroenterologia

Manuscript ID

AG-2025-0145

Title

Management of Clostridioides difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Efficacy

Authors

Brandão Pelucio, Isadora
Chebli, Júlio Maria
Vasconcellos Furtado, Maria
Malaguti*, Carla
Medina, Túlio
Maria De Souza Marques Chitarra, Karoline

Date Submitted

31-Oct-2025

Author Dashboard

https://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo

1/2

Arquivos de Gastroenterologia - Manuscript ID AG-2025-0145



Caixa de entrada x



Gabriela Nascimento <onbehalf@manuscriptcentral.com>
para mim, julio.chebli, cristina.furtado, carla.malaguti, tuliomedinauff, karoline.chitarra
31 de outubro de 2025

sex., 31 de out., 15:14 (há 2 dias) ☆ 😊 ↩ ⋮

Prezado Dr. Brandão Pelucio,

Seu manuscrito intitulado "Manejo da Infecção por Clostridioides difficile na Doença Inflamatória Intestinal: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise da Eficácia de Antibióticos" foi submetido com sucesso online e está sendo avaliado para publicação nos Arquivos de Gastroenterologia.

O ID do seu manuscrito é AG-2025-0145. Por favor, mencione o ID do manuscrito acima [em](#)

todas as correspondências futuras. Caso haja alguma alteração em seu endereço ou e-mail, acesse o ScholarOne Manuscripts em <https://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo> e edite suas informações de usuário conforme necessário. Você também pode verificar o status do seu manuscrito a qualquer momento consultando sua Central do

Autor após fazer login em <https://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo> .

Agradecemos por submeter seu manuscrito aos Arquivos de Gastroenterologia. [Atenciosamente](#) , [Equipe Editorial](#) dos Arquivos de Gastroenterologia

ANEXO B – CÓPIA DO ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Management of *Clostridioides difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Efficacy

Isadora Brandão Pelucio¹, Júlio Maria Fonseca Chebli², Maria Cristina Vasconcellos Furtado³,

Carla Malaguti⁴, Túlio Medina Dutra de Oliveira⁵, Karoline Maria de Souza Marques Chitarra⁶

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFJF, Juiz de Fora, MG, Brasil.

³Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, UFJF, Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁴Departamento de Pesquisa em Fisioterapia Cardiorrespiratória, UFJF, Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁵Programa de Pós-Graduação em Saúde, Faculdade de Medicina, UFJF, Juiz de Fora, MG, Brasil;
Department of Physiology, University of Granada, Granada, Espanha.

⁶Curso de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.

ABSTRACT

Background: *Clostridioides difficile* infection (CDI) represents a relevant complication in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and is associated with worse clinical outcomes. Evidence regarding the comparative effectiveness of antibiotics in this specific subgroup remains limited. **Objective:** To evaluate the comparative efficacy of the main antibiotic regimens used to treat CDI in patients with IBD, through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** We performed a systematic search in MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, and Epistemonikos for observational studies

published up to October 2024. Eligible studies included adult patients with IBD and CDI who were treated with metronidazole, vancomycin, or fidaxomicin. Risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool. Extracted outcomes included recurrence, clinical success, colectomy, and mortality. When appropriate, data were pooled using a random-effects model. **Results:** Nine studies (n = 643) met the inclusion criteria. Recurrence occurred in 17.4% of patients treated with metronidazole and 8.2% of those treated with vancomycin. In the meta-analysis of four studies (n = 214), vancomycin showed a trend toward lower recurrence, although not statistically significant (OR 0.55; 95% CI 0.15–1.99; p = 0.36; I² = 66%). Colectomy occurred exclusively in patients with ulcerative colitis. Overall mortality was low and similar between groups. **Conclusion:** Among patients with IBD and CDI, vancomycin may be favored in scenarios with increased risk of recurrence, although the limited and heterogeneous evidence precludes definitive conclusions. Prospective, dedicated clinical trials in this population are needed.

PROSPERO registration number: CRD420250491687.

Keywords (MeSH): *Inflammatory Bowel Diseases; Clostridioides difficile; Anti-Bacterial Agents; Systematic Review; Treatment Outcome.*

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are chronic immune-mediated conditions with increasing global prevalence. It is estimated that more than seven million individuals are affected worldwide, with rising incidence in both industrialized and developing countries [1].

Clostridioides difficile infection (CDI) is one of the most clinically relevant infectious complications in patients with IBD, and is associated with worse outcomes such as prolonged hospitalization, higher recurrence rates, toxic megacolon, and mortality [2,3]. This increased vulnerability is related to factors such as chronic mucosal inflammation, intestinal dysbiosis, recurrent antibiotic exposure, immunosuppressive therapy, and frequent hospitalizations [4].

The main antibiotics used for CDI are metronidazole, vancomycin, and fidaxomicin. However, most of the evidence supporting current therapeutic recommendations is derived from studies in the general population, without stratification by IBD status. For example, in the multicenter observational IBIS study, vancomycin was associated with higher initial clinical response (80.9%) and lower recurrence (11.7%) compared with metronidazole (72.0% and 20.0%, respectively), but patients with IBD were not analyzed separately [5].

Fidaxomicin has been shown to reduce recurrence while preserving the intestinal microbiota, and is recommended as first-line therapy for initial, non-severe CDI in international guidelines by ESCMID and IDSA/SHEA [6,7]. Recent systematic reviews reinforce the superior performance of fidaxomicin and vancomycin in immunocompromised subgroups [8]. However, there is a notable lack of prospective clinical trials specifically designed to evaluate these agents in patients with IBD.

Given these gaps, the objective of this systematic review and meta-analysis was to compare the efficacy of the most commonly used antibiotics for CDI in patients with IBD, with the goal of supporting individualized and evidence-based therapeutic decisions.

METHODS

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guidelines. The protocol was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; CRD420250491687). The objective was to compare the efficacy of the main antibiotic regimens used to treat *Clostridioides difficile* infection (CDI) in adult patients with inflammatory bowel disease (IBD).

A comprehensive search strategy was applied to MEDLINE, EMBASE, PubMed, Epistemonikos, and the Cochrane Library. The following terms and Boolean operators were used: (“*Clostridioides difficile*” OR “*Clostridium difficile*”) AND (“inflammatory bowel disease” OR “Crohn disease” OR “ulcerative colitis”) AND (metronidazole OR vancomycin OR fidaxomicin). Search strategies were adapted for each database. The search included studies published up to October 2024. Reference lists of all potentially eligible articles were also screened for additional citations. Observational studies, randomized clinical trials, and gray literature (including conference abstracts with complete data) were eligible, with no language restriction.

Eligibility criteria followed the PICO framework. The population consisted of adult patients with diagnosed IBD and CDI, according to the definition used in the original studies. The intervention was antibiotic therapy for CDI. Comparators included the type of antibiotic administered (metronidazole, vancomycin, or fidaxomicin), dosage, and treatment duration. Outcomes included recurrence rates, clinical success, adverse events, mortality, and CDI-related complications.

Study screening was performed independently by two reviewers using Rayyan software. Titles and abstracts were assessed first, followed by full-text review of selected articles.

Disagreements were resolved by a third reviewer. Reasons for exclusion were documented according to PRISMA requirements.

Data extracted included study characteristics (year, country, design), patient demographics (age, sex, comorbidities), IBD subtype and prior treatment, CDI diagnostic criteria, antibiotic regimen, and clinical outcomes (recurrence, clinical response, colectomy, mortality). Risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool for non-randomized studies. The certainty of evidence was evaluated using the GRADE approach.

When feasible, data were pooled using RevMan 5.4 software. Random-effects models were applied when heterogeneity was substantial. Heterogeneity was quantified using the I^2 statistic, with values $>50\%$ considered indicative of moderate to high heterogeneity. Results were summarized in tables and figures. Studies with high heterogeneity or insufficient data were synthesized narratively.

RESULTS

A total of nine studies were included, comprising 643 patients with concomitant inflammatory bowel disease (IBD) and *Clostridioides difficile* infection (CDI). The pooled mean age was 42.6 years. Among the six studies reporting sex distribution ($n = 461$), 183 patients (39.8%) were male and 248 (53.7%) were female, while sex was not reported for 30 individuals (6.5%).

Regarding antibiotic therapy, 235 patients received metronidazole, 158 received vancomycin, and 170 were treated with both agents at different time points during their clinical course.

Recurrence was documented in 41 of 235 patients (17.4%) treated with metronidazole and in 13 of 158 patients (8.2%) treated with vancomycin.

Among clinical outcomes, 35 colectomies were reported, all of which occurred in patients with ulcerative colitis. No colectomies were described in patients with Crohn's disease. Mortality was recorded in four patients with Crohn's disease and in three with ulcerative colitis.

The meta-analysis included four observational studies (Bownik 2015; Dharbhamulla 2018; Hamid 2014; Horton 2012), totaling 214 patients, of whom 64 were treated with vancomycin and 150 with metronidazole (Figure 1). The outcome of interest was CDI recurrence following treatment.

The pooled odds ratio (OR) for recurrence was 0.55 (95% CI 0.15–1.99; $p = 0.36$), indicating no statistically significant difference between vancomycin and metronidazole. Although recurrence tended to be lower among patients receiving vancomycin, the confidence interval was wide and crossed unity, preventing definitive inference of therapeutic superiority.

Heterogeneity was moderate to high ($I^2 = 66\%$; $p = 0.03$), suggesting variability among studies, likely related to differences in IBD severity, CDI severity, treatment regimen (initial vs. rescue therapy), and recurrence definition criteria.

DISCUSSION

Clostridioides difficile infection (CDI) is a relevant complication among patients with inflammatory bowel disease (IBD), particularly those with colonic involvement and active mucosal inflammation. This subgroup is known to present a higher risk of recurrence, hospitalization, therapeutic failure, and colectomy when compared with the general population [2,3]. Intestinal dysbiosis, disruption of the mucosal barrier, and

frequent exposure to corticosteroids and immunosuppressive agents contribute to increased susceptibility to infection and to worse clinical outcomes [4,11].

Although fidaxomicin and vancomycin are recommended as first-line therapy in international guidelines such as those from ESCMID and IDSA/SHEA [6,7], there is a notable lack of studies specifically evaluating the efficacy of these antibiotics in patients with IBD. This gap in literature served as the rationale for the present systematic review and meta-analysis, which compared metronidazole and vancomycin, given the limited availability of robust data on fidaxomicin for this population.

In this review of nine observational studies involving 643 patients, we observed a trend toward lower recurrence rates with vancomycin (8.2%) compared with metronidazole (17.4%). This finding is consistent with previous reports by Horton et al. [13], Hamid et al. [14], and Bownik et al. [15], which identified higher treatment failure and need for escalation when metronidazole was used as initial therapy. Gupta et al. [16] further highlighted that diagnostic modality may influence outcomes, as PCR-only testing may overestimate colonization. Studies by Dharbhamulla et al. [17] and Campbell et al. [18] reinforce that antibiotic selection often reflects illness severity, which may confound direct comparison of treatment effects. Observational data from recent cohorts, including IBIS and Conrad et al. [5], although not stratified specifically by IBD, demonstrate higher initial response and lower recurrence with vancomycin, which aligns with the trend observed in our analysis.

The predominance of ulcerative colitis (UC) among included patients and the fact that all reported colectomies occurred in UC further support the concept that this subgroup represents a clinically more severe population, characterized by extensive colonic inflammation, greater microbiota disruption, and increased risk of CDI recurrence. The mean age (~43 years) and low overall mortality observed here are consistent with

previous epidemiological data [3,4], suggesting that the studies included adequately represent the typical high-risk IBD population. The higher rate of adverse outcomes among UC patients compared with those with Crohn's disease may be related to continuous colonic inflammation and more frequent corticosteroid exposure, both of which have been associated with CDI recurrence [11,12].

From a pharmacological standpoint, it is plausible that vancomycin demonstrates greater clinical effectiveness in patients with significant colitis, as it remains largely within the intestinal lumen, reaching high intraluminal concentrations, whereas metronidazole depends on systemic absorption followed by mucosal diffusion — a process that may be impaired in severe colonic inflammation [8]. This mechanistic difference may account for the direction of effect observed in our analysis, even in the absence of statistical significance.

However, this review is not without limitations. Most included studies were observational in nature, introducing potential risk of selection and confounding bias. There was heterogeneity in definitions of recurrence, disease severity, diagnostic methods, and prior therapies. Few studies stratified outcomes according to IBD subtype or inflammatory activity. Additionally, the absence of data on fidaxomicin in IBD represents a relevant gap in the literature.

Despite these limitations, our findings have meaningful clinical implications. In patients with IBD and CDI, particularly those with extensive colonic disease, active inflammation, or elevated risk of recurrence, vancomycin should be considered as a preferred therapeutic option. There is also a clear need for prospective, adequately powered clinical trials comparing fidaxomicin and vancomycin directly in IBD-specific subgroups stratified by disease severity, inflammatory biomarkers, and immunosuppressive therapy.

Overall, our findings reinforce that patients with IBD should **not** be managed using the same therapeutic framework applied to the general population with CDI. The inflammatory environment, degree of mucosal injury, and frequent immunosuppression fundamentally alter disease presentation and therapeutic response. The absence of dedicated clinical trials in this population remains a critical limitation, and future research is essential to guide individualized, evidence-based management strategies.

CONCLUSION

In this systematic review and meta-analysis, we evaluated the efficacy of different antibiotic therapies for *Clostridioides difficile* infection (CDI) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Our findings demonstrated a trend toward lower recurrence rates among patients treated with vancomycin compared with metronidazole, although this difference did not reach statistical significance.

Despite the heterogeneity across included studies and the limited availability of data stratified by antibiotic regimen, the results align with emerging clinical evidence supporting the preferential use of vancomycin in IBD patients, particularly in those with active colitis, extensive disease, or increased risk for recurrence or adverse outcomes.

These findings highlight the importance of individualized therapeutic decision-making, considering the specific clinical context of IBD, the severity of infection, and the potential for treatment failure. Additionally, the absence of dedicated clinical trials evaluating fidaxomicin and vancomycin specifically in IBD underscores a significant gap in the literature.

Future prospective and randomized studies, stratified by disease phenotype and inflammatory burden, are essential to provide clearer guidance and optimize management strategies in this high-risk population.

Referências

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-78.
2. Salvati F, Catania F, Murri R, et al. Clostridioides difficile infection: an update. *Infez Med*. 2024;32(3):280-291.
3. Allegretti JR, Kelly CR. Risk factors for Clostridium difficile infection among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):344-51.
4. Stewart AG, Chen SCA, Hamilton K, et al. Clostridioides difficile infection: clinical practice and health outcomes in six large hospitals in Australia. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(6):ofad232.
5. Conrad J, Kühn J, Weichert W, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole on event-free survival in patients with Clostridioides difficile. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(8):e5054-9. doi:10.1016/j.cmi.2024.08.003.
6. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. ESCMID 2021 update on the treatment of Clostridioides difficile infection. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(Suppl 2):S1-S21.

7. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. 2021 IDSA/SHEA clinical practice guidelines for *Clostridioides difficile* infection in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1029-e1044.
8. Liao JX, Chen Y, Zhang Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2022;42(9):810-27.
9. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):339-44.
10. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1432-42.
11. Razik R, Rumman A, Bahreini Z, McGeer A, Nguyen GC. Recurrence of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1141-1146.
12. Horton HA, Dezfoli S, Berel D, et al. Antibiotics for treatment of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):1-6.
13. Hamid F, Gachpaz B, Campbell DR. Metronidazole treatment of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease is associated with a high risk of treatment failure and recurrence. *AGA Abstracts*.
14. Bownik H, Chachu K, Abera F. Treatment for *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease diagnosed in the outpatient setting: metronidazole vs. vancomycin. *AGA Abstracts*.

15. Gupta A, Wash C, Wu Y, et al. Diagnostic modality of *Clostridioides difficile* infection predicts treatment response and outcomes in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2020;65(12):3532–3541.

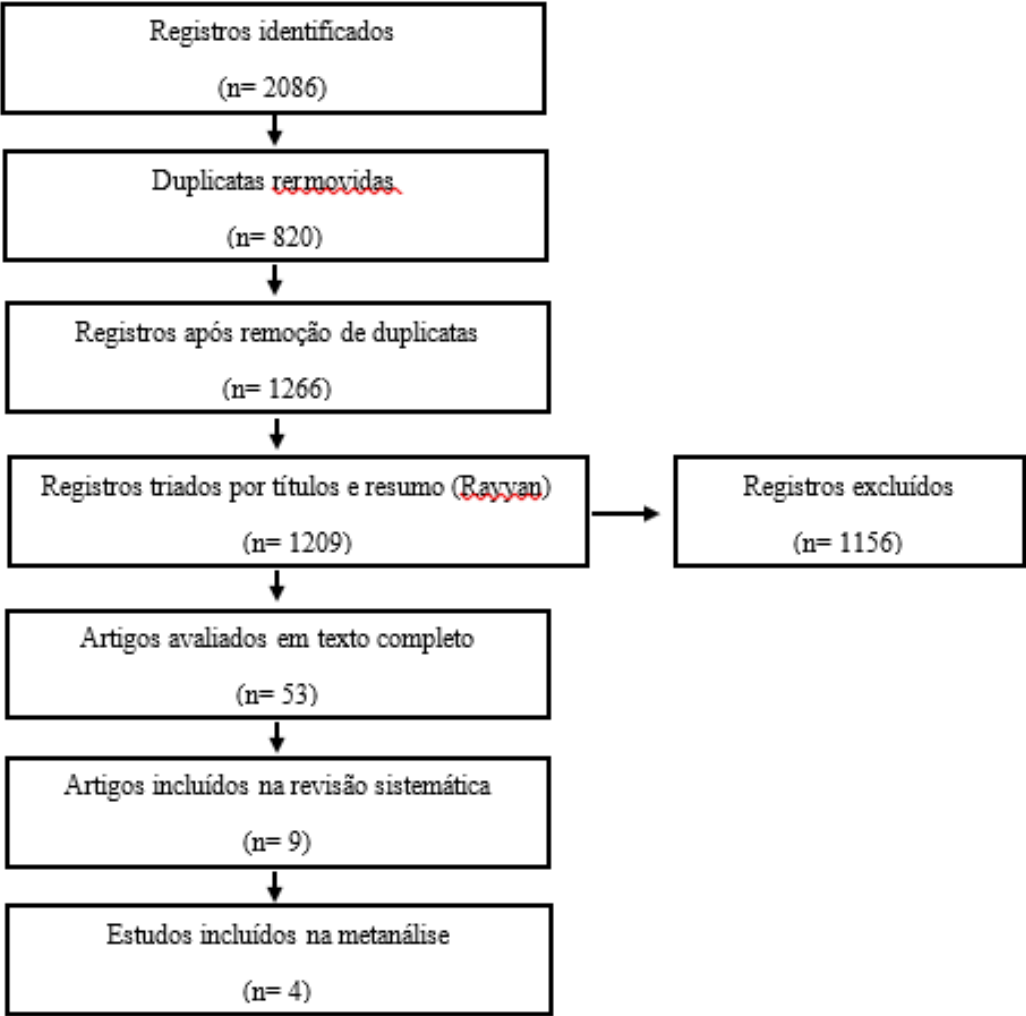
Table 1 — General Characteristics of Included Patients (n = 643)

| Variable | n (%) / Mean |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Total studies included | 9 |
| Total patients | 643 |
| Mean age (years) | 42.6 |
| Sex (n = 461) | |
| • Male | 183 (39.8%) |
| • Female | 248 (53.7%) |
| • Not reported | 30 (6.5%) |
| IBD subtype | |
| • Ulcerative colitis | Majority (predominant data) |
| • Crohn's disease | Smaller proportion |
| Antibiotic regimen | |
| • Metronidazole | 235 |
| • Vancomycin | 158 |
| • Both (at any point) | 170 |
| Recurrence | |
| • After metronidazole | 41/235 (17.4%) |
| • After vancomycin | 13/158 (8.2%) |

| | |
|-----------------------------|----|
| Colectomy (UC only) | 35 |
| Mortality | |
| • Crohn's disease | 4 |
| • Ulcerative colitis | 3 |

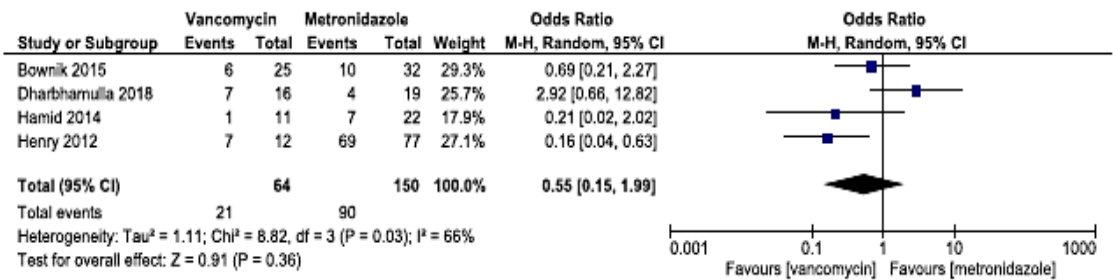
Source: developed by the authors, 2025.

Figure 1- PRISMA



Source: developed by the authors, 2025.

Figure 2 — Meta-analysis of Recurrence Rates



Source: developed by the authors, 2025.

Note: Forest plot comparing recurrence of CDI following treatment with metronidazole versus vancomycin in patients with inflammatory bowel disease. Random-effects model.