

ANTIBIÓTICOS E MICROBIOTA INTESTINAL: RELAÇÃO COM INFECÇÕES POR *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE* ANTIBIOTICS AND GUT MICROBIOTA: RELATIONSHIP WITH *CLOSTRIDIOIDES* *DIFFICILE* INFECTIONS

Éshiley dos Santos Araujo Bernardes

Centro Universitário Geraldo Di Biase, Volta Redonda/RJ, Brasil
 e-mail eshileysantos123@outlook.com

Júlia Fernandes Delgado

Centro Universitário Geraldo Di Biase, Volta Redonda/RJ, Brasil
 e-mail jufernandesdelgado@gmail.com

Marcelo Ribeiro de Almeida Guedes

Centro Universitário Geraldo Di Biase, Volta Redonda/RJ, Brasil
 e-mail prof.marceloguedes@gmail.com

Resumo

Este trabalho tem como objetivo analisar os impactos do uso de antibióticos na microbiota intestinal e sua relação com infecções por *Clostridioides difficile*. A microbiota intestinal participa de funções fundamentais no organismo, como a digestão, a modulação do sistema imune e a proteção contra patógenos. No entanto, a utilização indiscriminada de antibióticos pode causar disbiose, reduzindo a diversidade microbiana e facilitando a colonização por bactérias oportunistas. *C. difficile* é um microrganismo anaeróbico esporulado, associado a quadros de diarreia, colite pseudomembranosa e em casos graves, sepse. A metodologia adotada foi uma revisão narrativa de literatura, com seleção de artigos publicados entre 1999 e 2024, nas bases PubMed, Scielo, Elsevier e Science.gov. Os estudos evidenciam que antibióticos de amplo espectro, como fluoroquinolonas e cefalosporinas, estão entre os principais responsáveis por alterações na microbiota intestinal que favorecem infecções por *C. difficile*. O trabalho também aborda fatores de risco, como idade avançada e internações hospitalares, além das principais formas de diagnóstico e tratamento, como o uso de vancomicina, fidaxomicina e transplante de microbiota fecal. Conclui-se que o uso racional de antibióticos e medidas preventivas adequadas são essenciais para reduzir a incidência e as complicações associadas a essa infecção.

Palavras-chave

Microbiota intestinal. Antibióticos. Disbiose. *Clostridioides difficile*. Infecção hospitalar.

Abstract

This study aims to analyze the impact of antibiotic use on the intestinal microbiota and its association with *Clostridioides difficile* infections. The intestinal microbiota plays a fundamental role in processes such as digestion, immune modulation, and protection against pathogens. However, indiscriminate antibiotic use can lead to dysbiosis, reducing microbial diversity and facilitating the colonization of opportunistic bacteria. *Clostridioides difficile* is a spore-forming anaerobic microorganism associated with conditions such as diarrhea, pseudomembranous colitis, and, in severe cases, sepsis. The methodology used was a narrative literature review, including articles published between 1999 and 2024 from databases such as PubMed, Scielo, Elsevier, and Science.gov. The findings indicate that broad-spectrum antibiotics, including fluoroquinolones and cephalosporins, are among the main contributors to microbiota imbalance, increasing the risk of *C. difficile* infection. The study also discusses risk factors such as advanced age and hospitalization, as well as diagnostic methods and treatment strategies, including vancomycin, fidaxomicin, and fecal microbiota transplantation. It concludes that rational antibiotic use and preventive measures are essential to reduce the incidence and complications related to *C. difficile* infections.

Keywords

Gut microbiota. Antibiotics. Dysbiosis. *Clostridioides difficile*. Healthcare-associated infection.



Licença de Atribuição BY do Creative Commons
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Aprovado em 05/05/2025
 Publicado em 30/08/2025

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o impacto do uso de antibióticos na microbiota intestinal tem sido amplamente discutido, considerando seu papel essencial na digestão e no sistema imunológico (BAJINKA, TAN, et al., 2020).

O uso inadequado desses medicamentos pode levar à disbiose intestinal, favorecendo a proliferação de patógenos, como *Clostridioides difficile*, responsável por infecções intestinais graves (LIU et al., 2020). A diminuição da diversidade microbiana também afeta o metabolismo de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e os ácidos biliares (AB), fatores que contribuem para a persistência e disseminação da infecção por *C. difficile* (BAJINKA et al., 2020b).

Esse cenário tem agravado a ocorrência de infecções hospitalares, especialmente com o surgimento de cepas mais resistentes, tornando-se um desafio para a saúde pública (SANTOS, 2004). Antibióticos como fluoroquinolonas, clindamicina, cefalosporinas e penicilinas de amplo espectro estão associados ao aumento dessa infecção por *C. difficile*, devido à sua ação agressiva sobre a microbiota intestinal (LIU et al., 2020).

Assim, este estudo tem como objetivo analisar os impactos do uso de antibióticos na homeostase da microbiota intestinal, com foco nos mecanismos que promovem disbiose e favorecem a proliferação de *Clostridioides difficile*, discutindo as implicações clínicas dessa infecção, os fatores predisponentes, estratégias terapêuticas e a importância do uso racional de antimicrobianos na prevenção de complicações gastrointestinais.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido a partir de uma revisão sistemática de literatura narrativa, pois o trabalho se apresenta como um meio particularmente útil de unir estudos sobre diferentes tópicos para reinterpretação ou interconexão, a fim de fornecer uma descrição histórica do desenvolvimento da teoria e da pesquisa sobre o assunto (SIDDAWAY et al., 2019).

Foram utilizadas como base de dados o PubMed, Scielo, Elsevier e Science.gov para realizar a busca de artigos científicos nas linguagens português, Inglês e Espanhol nos períodos entre os anos 1999 até 2024. Nesta margem histórica, o *C. difficile* foi identificado por Hall e Toole em 1935, sendo reconhecido pelo seu risco toxicológico. Na década de 1970 e início de 1980, tornou-se uma infecção epidêmica associada ao uso de antibióticos (ROCHA et al., 1999).

Para inclusão na revisão de literatura considerou-se artigos científicos, que abordam a relação do uso de antibiótico com a infecção. Foram selecionadas publicações que discutem o impacto das

infecções e as intervenções médicas utilizadas na qualidade do tratamento como segurança medicamentosa e acompanhamento clínico dos pacientes acometidos pela doença.

Para critérios de exclusão, considerou-se artigos que não apresentavam compatibilidade com o tema após leitura do título, resumo e leitura flutuante do texto em caso de inconclusão, além dos artigos duplicados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram selecionados 24 artigos, a partir dos trabalhos levantados será exposto nas sessões abaixo os principais resultados de pesquisas relacionadas com o tema.

Durante as pesquisas para a presente revisão da literatura, encontraram-se informações alternativas concernentes à melhor alternativa de antibióticos para o tratamento da infecção por *Clostridioides difficile*.

Para Mayland Chang, da Universidade de Notre Dame, pesquisadores relataram uma descoberta de um oxadiazol como bactericida contra *C. difficile* por inibição da biossíntese do peptidoglicano da parede celular e germinação do esporo (JANARDHANAN et al., 2023). Em contrapartida, a vancomicina oral é a antibioticoterapia de escolha para pacientes diagnosticados com Infecção por *Clostridioides difficile* (CDI), leves e severas.

Contudo, durante o tratamento da CDI com a vancomicina, estes esporos podem literalmente residir silenciosamente no corpo e causar infecção anos depois. De fato, a vancomicina não tem atividade contra os esporos e a recorrência da CDI, ainda traz a maior preocupação (JANARDHANAN et al., 2023). Dessa forma, Mayland Chang nos traz uma maior certeza sobre a prevenção da germinação dos esporos, onde a transmissão possibilita o início da inalação e quebra o ciclo de recorrência da infecção por *Clostridium difficile* pelo desafio antibiótico.

3.1. Microbiota normal do corpo humano

Desde o nascimento até a morte, vivemos em um ambiente repleto de microrganismos e todos carregamos uma variedade deles dentro e na superfície do nosso corpo. A microbiota intestinal consiste em mais de 250 espécies de vírus, fungos, bactérias e arqueias. É um sistema dinâmico que evolui ao longo da vida humana e forma o que chamamos de microbiota normal. Na maior parte, a “microbiota normal” não nos faz mal e é útil em determinadas situações. Quando as nossas defesas naturais não são suficientemente fortes para combater um invasor, podem ser reforçadas com antibióticos e outros medicamentos (TORTORA, 2012).

Nos últimos anos, tem havido muita discussão sobre o papel protetor desta comunidade microbiana na prevenção de infecções intestinais, como as causadas por *C.difficile*, uma bactéria oportunista que pode causar complicações gastrointestinais graves, e como os antibióticos podem acarretar esta situação.

3.2. Descoberta dos antibióticos e resistência bacteriana

O primeiro antibiótico (ATB) foi descoberto por acidente, pelo médico e bacteriologista escocês Alexander Fleming, que quase descartou algumas placas de cultura que havia sido contaminada por fungos. Felizmente, ele notou um curioso padrão de crescimento nas placas e resolveu analisá-las. Em sua análise, observou-se o surgimento de uma zona clara ao redor do fungo, inibindo então o desenvolvimento da bactéria. Esse fungo ficou conhecido como *Penicillium chrysogenum*, e o inibidor dele chamado de penicilina. Após as descobertas iniciais do primeiro antibiótico, muitos outros foram desenvolvidos (TORTORA,2012).

Ao longo dos anos, os microrganismos têm desenvolvido resistência a antibióticos que já foram eficazes um dia. Essa resistência provém de mudanças genéticas, que os tornam cada vez mais fortes para tolerar certa quantidade de antibiótico. Esse fato indica que algumas infecções bacterianas geralmente tratáveis podem não conseguir ser tratadas (SILVEIRA et al., 2006).

Os antibióticos já não são a "cura milagrosa" que costumavam ser para infecções bacterianas, e a resistência a esses medicamentos está sendo observada em todos os países. Estamos vivendo o que pode ser chamado de "era pós antibióticos", em que a resistência bacteriana representa uma das maiores ameaças à saúde global, à segurança alimentar e ao desenvolvimento. Desde que os antibióticos começaram a ser utilizados em humanos e animais no século XX, é possível observar que a cada novo ATB lançado, surgem cepas bacterianas resistentes a ele em alguns anos ou décadas. Em relação a isso, a Conferência de Especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS), reforça a importância sobre o uso racional de medicamentos definindo-a assim: O uso racional de medicamentos requer que os pacientes recebam medicamentos apropriados para suas necessidades clínicas, em doses que atendam às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e com o menor custo para eles e sua comunidade. A OMS estima que mais da metade de todos os medicamentos são indicados de forma inadequada . Cerca de 96% dos casos relacionados a Infecção por *Clostridioides difficile* tem em comum o fator “antibióticos (AQUINO, 2008).

3.3. Influência de altas doses na microbiota

Mediante a isto, sabemos que os antibióticos têm desempenhado um papel vital no combate às doenças infecciosas e são necessárias para o tratamento ideal de infecções bacterianas de maneira eficaz. No entanto, para ao mesmo tempo assegurar a sua eficácia e evitar o desenvolvimento da resistência bacteriana, é fundamental garantir que os antibióticos sejam utilizados em dosagens adequadas e estrategicamente ajustadas a este respeito, garantindo que sejam usados no mínimo necessário, enquanto ao mesmo tempo se maximiza o resultado terapêutico. O uso crescente de antibióticos é um fator importante na resistência das bactérias, pois tendem-se a desenvolver resistência multigênica. Os agentes causais de infecções em seres humanos têm várias capacidades genotípicas que lhes permitem evoluir rapidamente mecanismos de resistência específicos, muitas vezes poligênicos. Assim, bactérias resistentes a quase todos os antibióticos clinicamente disponíveis se tornaram mais frequentes (TAITZ et al., 2024). Além disso, o uso excessivo de antibióticos causa disbiose ou distúrbio do microbioma humano. Está associado com a deficiência do muco, inflamação e disfunção da barreira hematoencefálica, e isso permite a mudança dos neuromoduladores. Esses desequilíbrios podem desencadear uma série de distúrbios, como doenças autoimunes, problemas gastrointestinais, alergias, infecções, artrite, asma, câncer e obesidade (MOUSA et al., 2022).

A perda de diversidade microbiana prejudica várias funções metabólicas críticas, como a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) por aumento da diversidade de microrganismos benéficos intestinais. Os microrganismos benéficos, principalmente bactérias fermentativas, são assim chamados porque degradam as fibras alimentares e de outros substratos indigeríveis, gerando assim AGCC como derivado (BAJINKA, DARBOE, et al., 2020,b). Os principais AGCC são o acetato, propionato e butirato que desempenham um papel importante na saúde metabólica e imune. Quando a diversidade do microbioma diminui, as populações dessas bactérias benéficas também diminuem, o que leva a uma produção prejudicada de AGCC.

Quanto aos ácidos biliares, o ATB interfere no metabolismo, modificando o equilíbrio do microbioma intestinal, que desempenha um papel importante na sua alteração e reciclagem (YANG et al., 2024). No intestino, bactérias específicas convertem os ácidos biliares primários, produzidos no fígado, em ácidos biliares secundários, que desempenham funções essenciais no metabolismo, na regulação do colesterol e na absorção de lipídios. Em geral, apenas 5% dos ABs primários não são reabsorvidos no intestino e sofrem biotransformação em ABs secundários. Quando os antibióticos controlam a diversidade e a quantidade de bactérias intestinais, a conversão desses ABs fica comprometida, o que pode levar à alteração da absorção de gordura e à diminuição dos ácidos biliares

secundários, que impedem a absorção de lipídios e vitaminas solúveis no intestino (A, D, E e K), que afetam o metabolismo energético (CHEN et al., 2022).

Nos últimos anos, tem havido muita discussão sobre o papel protetor desta comunidade microbiana na prevenção de infecções intestinais, como as causadas por *C. difficile*, uma bactéria oportunista que pode causar complicações gastrointestinais graves, e como os antibióticos podem acarretar esta situação (PICCIONI, 2022).

3.4. *Clostridioides difficile*

De acordo com Tortora (2012), uma nova linhagem epidêmica de *Clostridium difficile* foi identificada em 2004. Esta cepa produz mais toxinas e é mais resistente aos antibióticos. Nos Estados Unidos, infecções por *C. difficile* já matou aproximadamente 14 mil pessoas por ano e quase todas ocorrem em unidades de saúde, onde a infecção é transmitida com maior frequência entre pacientes, devido os cuidados feitos pelos profissionais da saúde, cujas mãos se tornam contaminadas após contato com pacientes portadores da doença.

Após a introdução e o uso crescente de antibióticos ao longo do tempo, pesquisadores estabeleceram uma relação entre esses medicamentos e a diarreia associada, além da colite pseudomembranosa (Figura.4). Décadas depois, o microrganismo *Clostridium difficile* passou a ser reconhecido como a principal causa de diarreia nosocomial. Em 2017, recebeu o novo nome de *Clostridioides difficile*, em reconhecimento às suas diferenças em relação ao gênero *Clostridium* (LAWSON et al., 2016)

A *C.difficile* é uma bactéria anaeróbica gram-positiva que tem a capacidade de formar esporos e produzir toxinas. Sua infecção pode ser apresentada de várias formas clínicas, variando desde diarreia leve até condições graves, como colite pseudomembranosa, megacólon tóxico, sepse e até risco de morte. Sendo uma das principais causas de diarreia adquirida em hospitais relacionada ao uso de antibióticos (BARBACHYN, 2023).

Nos últimos anos, cepas como a NAP1/027 têm causado preocupação devido à sua maior produção de toxinas e resistência a fluoroquinolonas, resultando em surtos mais severos e aumento da mortalidade. Relembrando que o uso indiscriminado de ATB, promove um desequilíbrio da microbiota intestinal ocasionando o crescimento excessivo da bactéria no trato gastrointestinal (WIECZORKIEWICZ et al., 2015). Sendo assim, os ATB mais frequentemente associados à infecção por *C.difficile* são: fluoroquinolonas, clindamicina, penicilinas de largo espectro e cefalosporinas, que são diretamente associados à desregulação da microbiota intestinal. No entanto, qualquer antibiótico pode predispor à doença, incluindo o metronidazol e a vancomicina que são

usados para o tratamento da infecção por *C.difficile*. (Figura.1)

Figura 1: Antibióticos que podem induzir a essa modificação

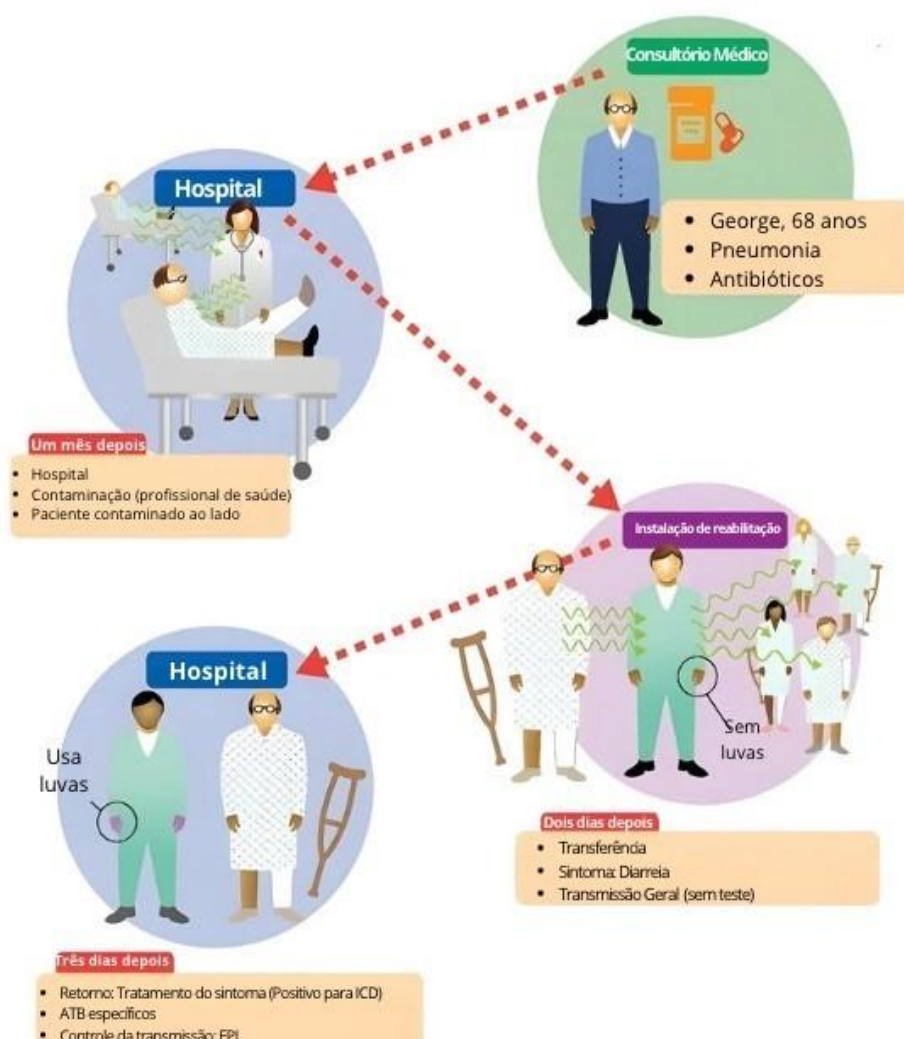
Comumente envolvidos	Ocasionalmente envolvidos	Raramente envolvidos
Fluoroquinolonas	• Macrolídeos	• Aminoglicosídeos
Cefalosporinas	• Trimetoprim	• Vancomicina
Clindamicina	• Sulfonamidas	• Metronidazol
Penicilinas de largo espectro	• Penicilinas de curto espectro	• Cloranfenicol
Carbapenemas	• Cefalosporinas de primeira geração	• Tetraciclina
		• Tigeciclina

Fonte: Med. Ciên. e Arte, 2022

3.5. Fatores de risco

Epidemiologicamente, a prevalência da *C.difficile* representa uma séria ameaça, especialmente para pacientes idosos (acima de 65 anos) que estão mais suscetíveis, devido à diminuição da resposta imunológica e o uso de medicamentos para reduzir a acidez gástrica que podem alterar o pH do trato gastrointestinal, facilitando o crescimento de patógenos e pessoas imunocomprometidas, hospitalizadas, devido à alta taxa de recorrência, mesmo após um tratamento bem-sucedido, conforme figura 2. (ZILBEBERG et al., 2009).

Figura 2: Contágio da infecção



Fonte: OURCE: CDC, 2012

Sua patogenicidade está muito relacionada à produção de duas principais toxinas, a Toxina A (enterotoxina) e a Toxina B (citotoxina). A enterotoxina causa inflamação do intestino, aumento da secreção de fluidos e diarreia aquosa, enquanto a citotoxina é mais potente e tem efeito citopático direto nas células epiteliais intestinais, resultando em necrose e formação de pseudomembranas no cólon (ROCHA et al., 1999).

Um dos principais fatores de recorrência da infecção é devido a capacidade da bactéria em formar esporos, dificultando assim o tratamento e a erradicação completa da bactéria (figura.3). O diagnóstico irá depender da detecção de toxinas ou da própria bactéria em amostras de fezes. Existem algumas formas de detecção feita através de Testes de ELISA para detectar toxinas A e B, testes de PCR para detectar genes que codificam as toxinas e cultura de fezes, que embora seja mais lenta, é considerada padrão ouro para a identificação de *C. Difficile*, especialmente em pacientes que

apresentam diarreia após o uso de antibióticos, a avaliação clínica é crucial (ALCALÁ, 2013; MIRZAEI et al., 2018).



Fonte: Int. J. Mol. Sci. 2022

3.6. Tratamento da infecção por *C. difficile*

O tratamento baseia-se na interrupção do antibiótico responsável pela disbiose e no uso de antimicrobianos específicos para *C. difficile*. As opções terapêuticas mais comuns para tratamento são os antimicrobianos Metronidazol que é usado em casos leves a moderados, a Vancomicina oral que é considerada a primeira linha para casos graves, pois tem alta eficácia contra a bactéria e o Fidaxomicina que apesar de ser mais recente e com menor impacto na microbiota intestinal, também acaba sendo mais uma opção (Tabela 1). Em casos recorrentes, o transplante de microbiota fecal tem se mostrado uma abordagem promissora, restaurando a flora intestinal saudável e prevenindo novas infecções (PICCIONI et al., 2022).

Tabela 1: Opções de tratamentos para a infecção de *C.difficile*

Tratamento das formas leves ou moderadas possíveis de se fazer no Brasil
1- Vancomicina: 125mg, VO, 4 vezes/dia, durante 10 a 14 dias, esquema preferencial
2- Metronidazol: 500mg, VO, 3 vezes/dia, 10 a 14 dias, quando não é possível fazer a vancomicina e para casos sem fatores de risco de gravidade ou de recorrências
Tratamento das formas leves ou moderadas não disponíveis no Brasil
3- Fidaxomicina: 200mg, VO, 2 vezes/dia, 10 dias
Tratamento das formas graves
4- Vancomicina no esquema 1
5- Fidaxomicina no esquema 3 (não disponível no Brasil)
Tratamento das formas graves complicadas e fulminantes
6- Vancomicina, 500mg, VO*, de 6/6 horas, por 10 a 14 dias associada ao
7- Metronidazol** 500mg, EV, 3 vezes/dia, por 10 dias

Fonte: Med. Ciên. e Arte, 2022

3.7. Práticas de higienização

A introdução de rígidas medidas de controle para limitar esta infecção, tal como a utilização de luvas, sabão e água para lavagem das mãos após o cuidado ao paciente ou interação com o ambiente do paciente com CDI (PINA et al., 2019) que auxilia na remoção de esporos, e a utilização de alvejantes nos ambientes hospitalares, nas áreas em que os pacientes estão, podem reduzir significativamente a incidência de *C.difficile*. De acordo com o Centro de Controle de Doenças (CDC) – The Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), recomenda-se usar precauções de contato e manter o paciente em quarto individual, limpar e desinfetar adequadamente os equipamentos com a utilização de soluções de hipoclorito de sódio com pelo menos 5000 partes por milhão em enfermarias e banheiros onde pacientes infectados são cuidados.

Contudo, nesta concentração, soluções de hipoclorito não devem ser aplicadas em equipamentos hospitalares, uma vez que o seu alto conteúdo de alcalinos a esta concentração pode danificá-los (SHEA, 2022).

4. CONCLUSÃO

A infecção por *Clostridioides difficile* permanece um desafio, particularmente em ambientes hospitalares. As taxas de infecção tem aumentado, e os métodos necessários para diminuir a transmissão deste microrganismo são ainda incertos. O surgimento de cepas hipervirulentas, aumentam a gravidade dos surtos e as altas taxas de recorrência dificultam o tratamento clínico. No entanto, estratégias de conscientização e educação em saúde devem ser prioridade e é do conhecimento geral que o uso criterioso dos antibióticos pode contribuir para diminuir a incidência da infecção e controlar a disseminação da bactéria. Os médicos, por sua vez, devem estar familiarizados com as opções de diagnóstico e de tratamento atuais de modo a que possam ser participantes ativos na otimização da saúde e segurança dos doentes internados nas instituições de cuidados de saúde, promovendo um ambiente mais seguro e minimizando a resistência bacteriana e a disbiose.

REFERÊNCIAS

ALCALÁ, L. Laboratory tests for diagnosis of *Clostridium difficile* infection: Past, present, and future. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 31, n. 2, p. 65–67, 2013.

BAJINKA, O. et al. Gut microbiota and the human gut physiological changes. **Annals of Microbiology**, v. 70, n. 1, p. 1–9, 2020.(a)

BAJINKA, O. et al. Extrinsic factors influencing gut microbes, the immediate consequences and restoring eubiosis. **AMB Express**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2020. (b)

BARBACHYN, M. R. Identification of a 1,2,4-Oxadiazole with Potent and Specific Activity against *Clostridioides difficile*, the Causative Bacterium of *C. difficile* Infection, an Urgent Public Health Threat. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 20, p. 13888–13890, 2023.

CHEN, R.-A. et al. Dietary Exposure to Antibiotic Residues Facilitates Metabolic Disorder by Altering the Gut Microbiota and Bile Acid Composition. **MSystems**, v. 7, n. 3, e00172-22, 2022.

DE AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, supl. 0, p. 733–736, 2008.

JANARDHANAN, J. et al. A dual-action antibiotic that kills *Clostridioides difficile* vegetative cells and inhibits spore germination. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 120, n. 20, e2304110120, 2023.

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

LIU, D. et al. Th17/IL-17 Axis Regulated by Airway Microbes Get Involved in the Development of Asthma. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 20, n. 4, p. 1–9, 2020.

MIRZAEI, E. Z. et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxigenic culture and PCR assay. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 10, n. 5, p. 287, 2018.

MOUSA, W. K.; CHEHADEH, F.; HUSBAND, S. Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 906258, 2022.

PICCIONI, A. et al. Gut Microbiota and *Clostridium difficile*: What We Know and the New Frontiers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 13323, 2022.

PINA, E.; FERREIRA, E.; SOUSA-UVA, M. de. Infecções associadas aos cuidados de saúde. In: **SEGURANÇA DO PACIENTE: conhecendo os riscos nas organizações de saúde**. p. 137–159, 2019.

ROCHA, M. F.; SIDRIM, J. J.; LIMA, A. A. O *Clostridium difficile* como agente indutor de diarreia inflamatória. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 1, p. 47–52, 1999.

SANTOS, N. de Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 13, esp., p. 64–70, 2004.

SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to Do a Systematic Review: A Best

Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. **Annual Review of Psychology**, v. 70, p. 747–770, 2019.

SILVEIRA, G. P. et al. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 844–855, 2006.

TAITZ, J. J. et al. Antibiotic-mediated dysbiosis leads to activation of inflammatory pathways. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 1493991, 2024.

USO racional de medicamentos — Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 2 maio 2025.

WIECZORKIEWICZ, J. T. et al. Fluoroquinolone and Macrolide Exposure Predict Clostridium difficile Infection with the Highly Fluoroquinolone- and Macrolide-Resistant Epidemic C. difficile Strain BI/NAP1/027. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 1, p. 418, 2015.

YANG, M. et al. Antibiotic-Induced Gut Microbiota Dysbiosis Modulates Host Transcriptome and m6A Epitranscriptome via Bile Acid Metabolism. **Advanced Science**, v. 11, n. 28, 2307981, 2024.

ZILBERBERG, M. D. et al. Clostridium difficile-associated disease and mortality among the elderly critically ill. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 9, p. 2583–2589, 2009.