



Clostridium difficile *Epidemiologia e Diagnóstico*

Silvia F. Costa- DMIP-FMUSP

C. difficile

- bacilo gram-positivo, anaeróbio.
 - Forma de esporos e produz toxinas.
- 20 a 30% diarréias associadas ao uso de ATB
 - Megacôlon
 - Perfuração
 - Óbito



Carrico et al. Association for professionals in infection control and epidemiology. 2008; 1-66

Cohen et al. Infection control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5)

Epidemiologia C. difficile

□ Incidência

- USA

- 2001-2005 → (149.000 – >300.000 casos/ano)

- Canadá

- 1997 – 2005 → (3.8 – 9.5 por 1000 pct/dia)

□ Tempo médio de hospitalização

- 2,6 a 4,5 dias

□ Custos

- 2.500 a 3.500 dólares

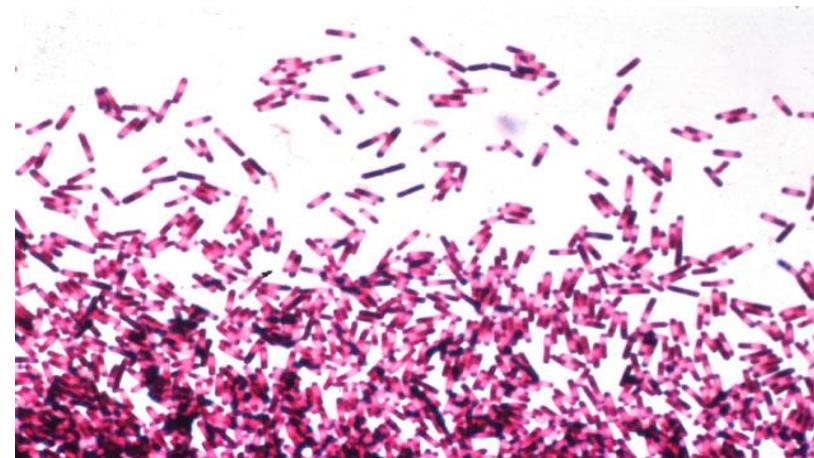
- 9.179 a 11. 456 dólares

□ CDC

- Excedeu 250.000 casos/ano

- Mortalidade 1 a 2,5%

- Custo 3 bilhões por ano



McGlone et al. *Clin Microbiol Infect.* 2011;1-8.

Musgrave et al.. *International journal of Infectious diseases.* 2011

Carrico el al. *Association for professionals in infection control and epidemiology.* 2008; 1-66

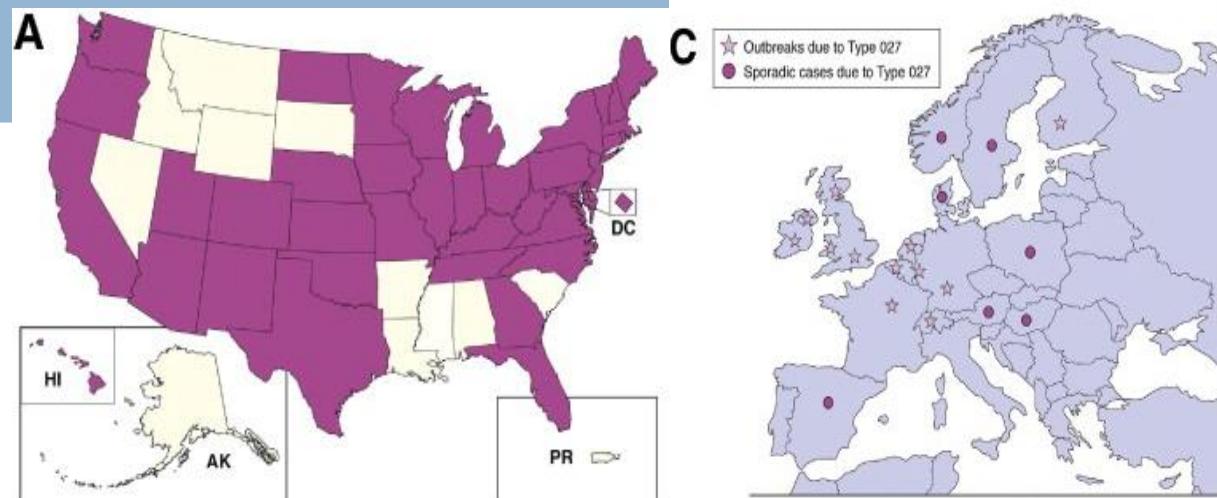
Cohen et al. *Infection control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(5)

Epidemiologia *C. difficile*

C. difficile NAP1(North America Pulsed field type 1)

NAP1 / ribotipo 027

- Comunidade
- Hospital
- Doença grave
- Difícil tratamento
- Mortalidade alta
- Rápida disseminação
- Uso quinolona



- Carrico et al. Association for professionals in infection control and epidemiology. 2008; 1-66
- Cohen et al. Infection control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5)
- Musgrave CR. Et al. Int J Infect Dis. 2011, doi: 10.1016/j.ijid.2011.03.017

C. difficile

Cepas Clínicas	Expressão genes
1	<i>tcdA/tcdB</i> (+)
2	<i>tcdB</i> (+)
Rara	<i>tcdA</i> (+)
NAP1	2 genes adicionais <i>cdtA/cdtB</i>

- Toxina binária
- Fenótipo R quinolona



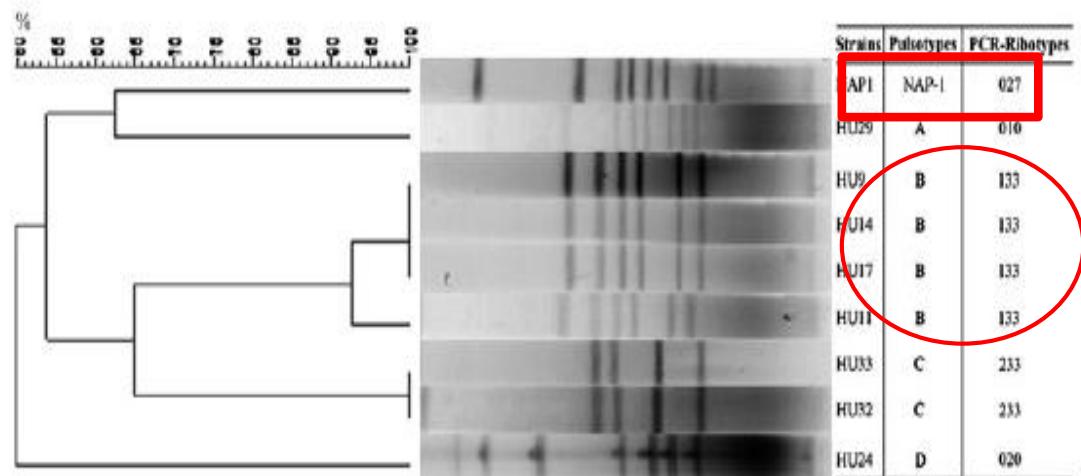
Mutações *tcdC* aumenta a expressão

- 10 x mais toxina A
- 23x mais toxina B

Kufelnick . CID 2011; 52:1451-57

Clostridium difficile no Brasil

- Sem dados de incidência
- Surtos
- Poucos Hospitais métodos diagnósticos
 - Subnotificado
- Estudo RJ
 - 50% Ribotipo 133
- HC- 1300 amostras
 - 77 positivas
- NAP1/027
 - Nenhum relato descrito



Marcon et al. .Braz J Infect dis. 2006;10(6):384-389

Balassiano et al. Diagn Microbiol Infect Dis.2010; 68:449-445.

Balassiano et al. Antonie Van Leeuwenhoek 2011;99:249-55

Clostridium difficile ribotypes in humans and animals in Brazil

Rodrigo Otávio Silveira Silva^{1,†}, Maja Rupnik^{2,3,4}, Amanda Nádia Diniz¹,
Eduardo Garcia Vilela⁵, Francisco Carlos Faria Lobato¹

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, Belo Horizonte, MG, Brasil

²University of Maribor, Faculty of Medicine, Maribor, Slovenia ³National Laboratory for Health, Environment and Food, Maribor, Slovenia

⁴Center of Excellence for Integrated Approaches in Chemistry and Biology of Proteins, Ljubljana, Slovenia

⁵Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil

TABLE II

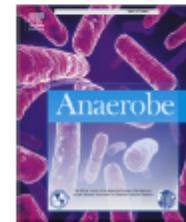
Ribotypes and host clinical details from 76 *Clostridium difficile* isolates from humans and animals in Brazil

Ribotype		Total isolates n (%)	Host	Clinical history (number of isolates)
001/072	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	3 (3.9)	Human	CDI (2)
009	A:B:CDT ⁻	13 (17.1)	Piglet	Not diarrhoeic (1)
			Human	Diarrhoea (1)
			Dog	Diarrhoea (3)
010	A:B:CDT ⁻	3 (3.9)	Cat	Not diarrhoeic (2)
			Calf	Not diarrhoeic (1)
			Foal	Diarrhoea (5)
			Human	Diarrhoea (1)
011/049	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	1 (1.3)	Dog	Diarrhoea (1)
012	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	3 (3.9)	Piglet	Diarrhoea (2)
014/020	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	14 (18.4)	Piglet	Diarrhoea (1)
			Dog	Diarrhoea (1)
			Human	CDI (3)
				CDI (4)
				CDI (2)
				Diarrhoea (3)
				Not diarrhoeic (1)
				CDI (1)
				Diarrhoea (2)
				CDI (1)
050(CE)	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	1 (1.3)	Foal	Diarrhoea (1)
053	A:B:CDT ⁻	4 (5.3)	Human	Diarrhoea (2)
			Dog	Diarrhoea (1)
			Calf	Diarrhoea (1)
			Foal	Diarrhoea (1)
078	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	3 (3.9)	Foal	CDI (3)
084(CE)		1 (1.3)	Piglet	CDI (1)
106	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	8 (10.5)	Human	CDI (3)
				Diarrhoea (1)

76 isolados humanos e animais

14 Ribotipos Humanos

Ribotipo 27 não foi identificado



Clostridium difficile

A MLST Clade 2 *Clostridium difficile* strain with a variant TcdB induces severe inflammatory and oxidative response associated with mucosal disruption

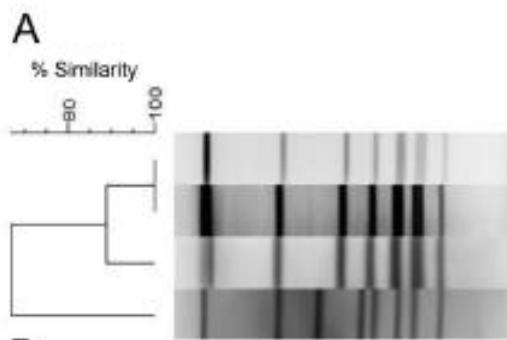


Cecília Leite Costa ^{a,b}, Diana López-Ureña ^c, Thiago de Oliveira Assis ^{a,d},
Ronaldo A. Ribeiro ^{e,f,†}, Rodrigo Otávio Silveira Silva ^g, Maja Rupnik ^h, Mark H. Wilcox ⁱ,
Alex Fiorini de Carvalho ^j, Anderson Oliveira do Carmo ^j, Adriana Abalen Martins Dias ^j,
Cibele Barreto Mano de Carvalho ^b, Esteban Chaves-Olarte ^c, César Rodríguez ^c,
Carlos Quesada-Gómez ^{c,*†}, Gerly Anne de Castro Brito ^{a,**,1}

Novo tipo ICC-45

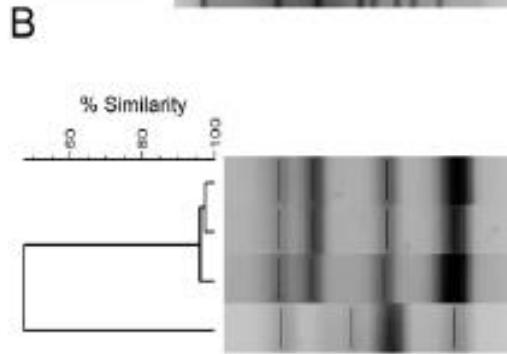
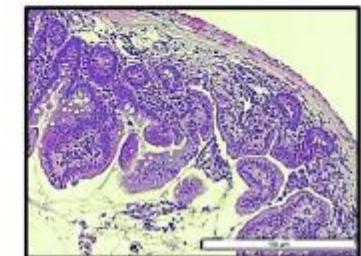
Paciente cancer mama
• Vanco + Meropenem

D16 quadro colite *C. difficile*

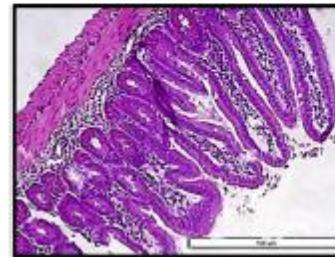
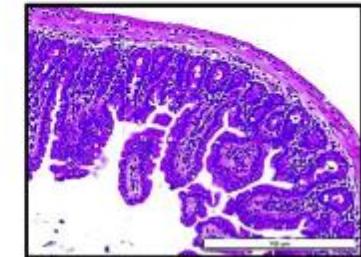
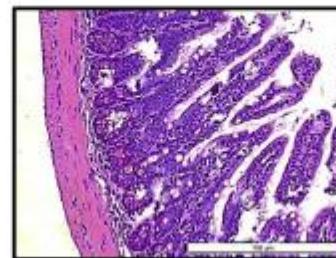
A ICC-45

Strain	NAP Type	Small Pattern
023	NAP4	ICC-01
023	NAP4	ICC-05
023	NAP4	ICC-14

NEW TYPE ICC-45

B NAP1/027

Ribotype	Strain
014/020	ICC-01
014/020	ICC-05
014/020	ICC-14
SLO231/UK821	ICC-45

C NAP4/014-20**D Non-toxigenic****E Control**

C. difficile 5 clades

Cepas virulentas – clade 2



Original article

Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion



Edmir Geraldo Fraga^a, Antonio Carlos Nicodemo^{a,*}, Jorge Luiz Mello Sampaio^{b,c,*}

^a Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, São Paulo, SP, Brazil

^b Fleury Medicina e Saúde, Seção de Microbiologia, São Paulo, SP, Brazil

^c Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Farmácia, São Paulo, SP, Brazil

50 isolados

Table 2 – Susceptibility profile of 50 *Clostridium difficile* isolates by agar dilution.

Antimicrobial	MIC50 (µg/mL)	MIC90 (µg/mL)	Susceptible (%)		Resistant (%)		Susceptibility breakpoint (µg/mL)	Concentration range tested (µg/mL)
			CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST		
Metronidazole	1	2	100	100	0	0	≤8	≤2
Moxifloxacin	4	4	6	–	8	–	≤2	–
Nitazoxanide	0.06	0.12	–	–	–	–	–	0.03–4
Teicoplanin	2	2	–	–	–	–	–	0.25–32
Tigecycline	0.12	0.12	–	–	–	–	–	0.03–16
Vancomycin	4	4	–	42	–	58	–	≤2



Quando suspeitar de *C. difficile*?

Epidemiologia *C. difficile*

Fatores de risco associados à diarréia por *C. difficile*:

- Uso de drogas que alteram a microbiota intestinal
 - Idade avançada
 - Alteração da motilidade intestinal
 - Cirurgias gastrintestinais
 - Queimaduras
 - Neoplasias hematológicas
 - Infecção por HIV/ Aids
-
- Carrico el al. Association for professionals in infection control and epidemiology. 2008; 1-66
 - Cohen et al. Infection control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5)

Antibióticos e Quimioterápicos e *C. difficile*

Mais freqüentes	Ocasionais	Raros
Cefalosporinas	Bactrim	Aminoglicosídeos
Ampicilina e amoxicilina	Macrolideos	Cloranfenicol Metronidazol Vancomicina Rifampicina
Clindamicina		Antineoplásicos (metotrexate, doxorrubicina, 5 fluorouracil, ciclofosfamida)
Quinolonas		

Carrico el al. Association for professionals in infection control and epidemiology. 2008; 1-66
Cohen et al. Infection control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5)

Diarréia *C. difficile*

Tipo de infecção e manifestações clínicas

Infecção associada à assistência à saúde	Início dos sintomas de infecção por <i>C. difficile</i> depois de 48 horas de internação
Infecção comunitária	Início de sintoma na comunidade, ou no prazo de 48 horas de internação, desde de que o inicio dos sintomas seja inferior a 4 semanas após a última internação em uma unidade de saúde
Infecção grave	Megacôlon tóxico, hipotensão, leucocitose (>15 mil leucócitos), alteração da função renal admissão em uma unidade de terapia intensiva, colectomia ou morte em 30 dias
Infecção refratária	Episódios de diarréia associada ao <i>C. difficile</i> que não respondem ao tratamento antimicrobiano, sem melhora dos sintomas após 10 dias do uso apropriado de antibiótico.
Recorrente	Episódio de infecção por <i>C. difficile</i> ocorrer em 8 semanas ou menos do inicio do primeiro episódio, desde que o primeiro episódio tenha sido resolvido.

SHEA-IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

- Fundamental
- Amostra de fezes diarréicas
 - Não usar swab

Exceção ileo paralítico-grau de evidência BIII

C. difficile diagnóstico

- Definição de diarréia
- ≥ 3 fezes mal formadas em 24 horas

Cohen et al. Infection control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5)

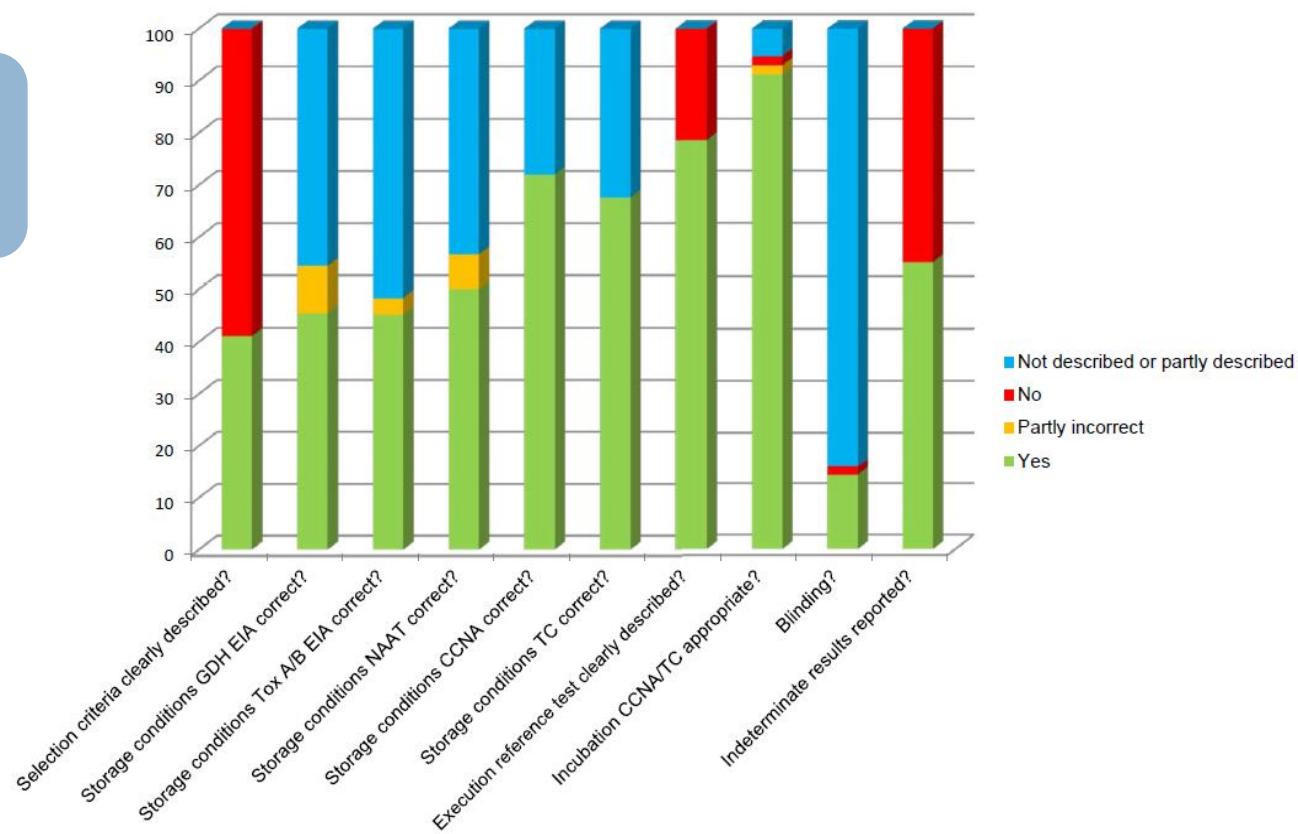


European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:
 update of the diagnostic guidance document for *Clostridium*
difficile infection

M.J.T. Crobach ¹, T. Planche ⁴, C. Eckert ⁵, F. Barbut ⁵, E.M. Terveer ¹, O.M. Dekkers ^{2,3},
 M.H. Wilcox ⁶, E.J. Kuijper ^{1,*}

795 artigos

81 selecionados



C. difficile diagnóstico

□ Testes laboratoriais

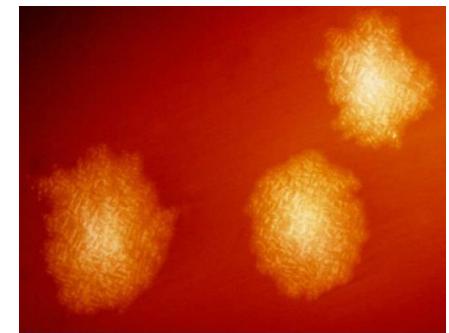
- Cultura fezes (padrão ouro)
- Neutralização de Citotoxicidade céls
- Toxina A/B-EIA
- GHD (glutamato desidrogenase)
- PCR

Carrico et al. Association for professionals in infection control and epidemiology. 2008; 1-66

Cohen et al. Infection control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5)

Cultura toxigênica

Se é o padrão-ouro pq não é usada?



C. difficile diagnóstico cultura toxigênica

Infra-estrutura

- Morosidade > 72hs

Sensibilidade variável

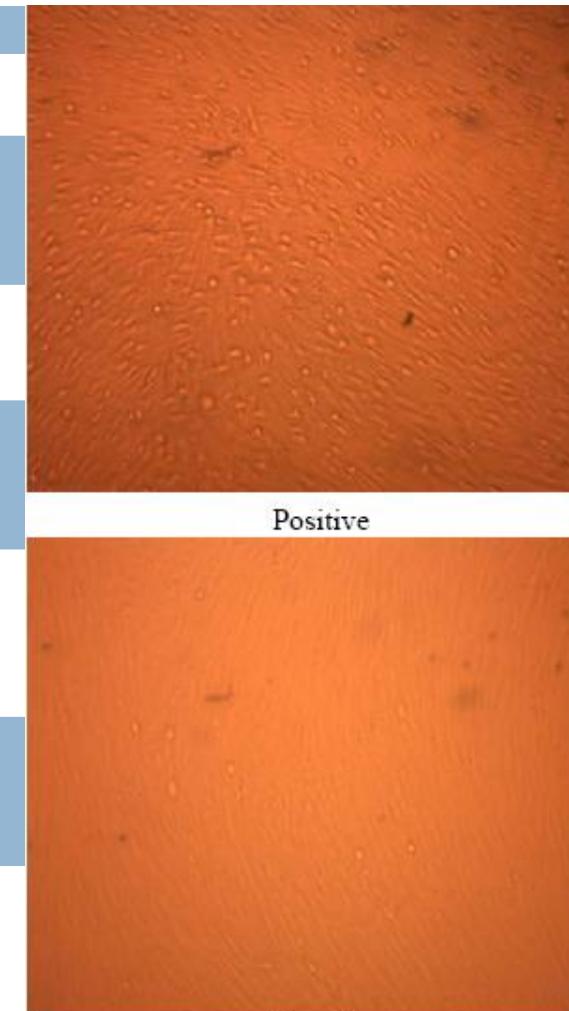
- Choque térmico
- ou com álcool induzir esporos

Meio de Cultura

- Cicloserina, cefoxitina, fructose

Wilcox and Planche. J Clin Microbiol 2010;48:4347-53

Kufelnick . CID 2011; 52:1451-57



Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

Diagnóstico

• Pesquisar *C. difficile* apenas nos quadros de diarréia

Grau de evidência

B-II

• Usar DHG 02 passos

B-II

• PCR

B-II

Toxinas A/B ELISA: sensibilidade baixa-Toxinas 100-1000 pg, degradação rápida

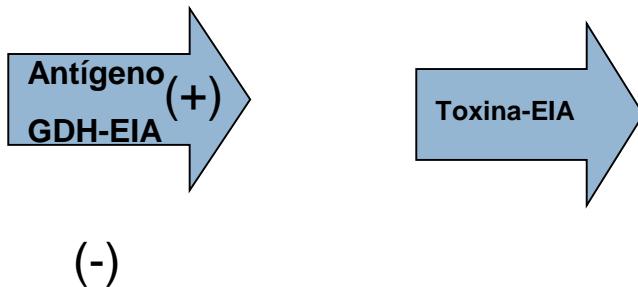
DHG (+): cepas toxigênicas e não toxigênicas

Diagnóstico *C. difficile*

- 2 passos

Teste

01 após o outro

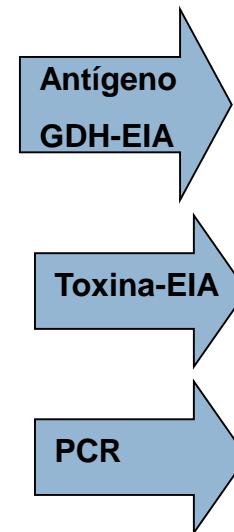


Aumenta sensibilidade...

Tempo

Custo

Simultâneo



Cohen et al. Infection control Hosp Epidem. 2010; 31(5)

Wilcox and Planche. J Clin Microb 2010;48:4347-53

PCR diagnóstico *C. difficile*

- PCR RT
- EIA e 2 steps GDH EIA + neutralização citotoxicidade células

	S	E	VPP	VPN
□ PCR	91%	100%	100	97
□ EIA	66%	99,7%	98,9	94,2
□ 2 steps	82,9%	99,7%	98,6	89,4

Kyach et al. J Clin Microb 2010;48:109-114

Qual o papel da PCR?



Portadores assintomáticos x pacientes com doença

PCR e diagnostic C. difficile

271 pts hospitalizados: 14% colonizados admissão
17% colonizados durante internação

262 pts
Geriatricos

- 43 (16%) portadores assintomaticos

Tem risco
transmissão

- 4508 pts PCR
 - Não Expostos
 - Expostos
 - RR 1.79 IC 1.16-2.76
- | | |
|--------|------|
| Colite | 2.6% |
| | 4.6% |

Kyne et al. New England J Med 2000; 342:390-7
Blixt T et al. Gastroenterology 2017 Jan4.
Terveer EM. J Clin Microbiol 2017;55:403-11

C. difficile diagnóstico

- Repetir o teste de toxina aumenta a chance de diagnóstico?
 - <1%
- Devo fazer novo teste para retirar do isolamento ou suspender o tratamento?

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

Grau de Evidência

Não é recomendado

Teste controle de cura

B-II

Novos teste durante tratamento

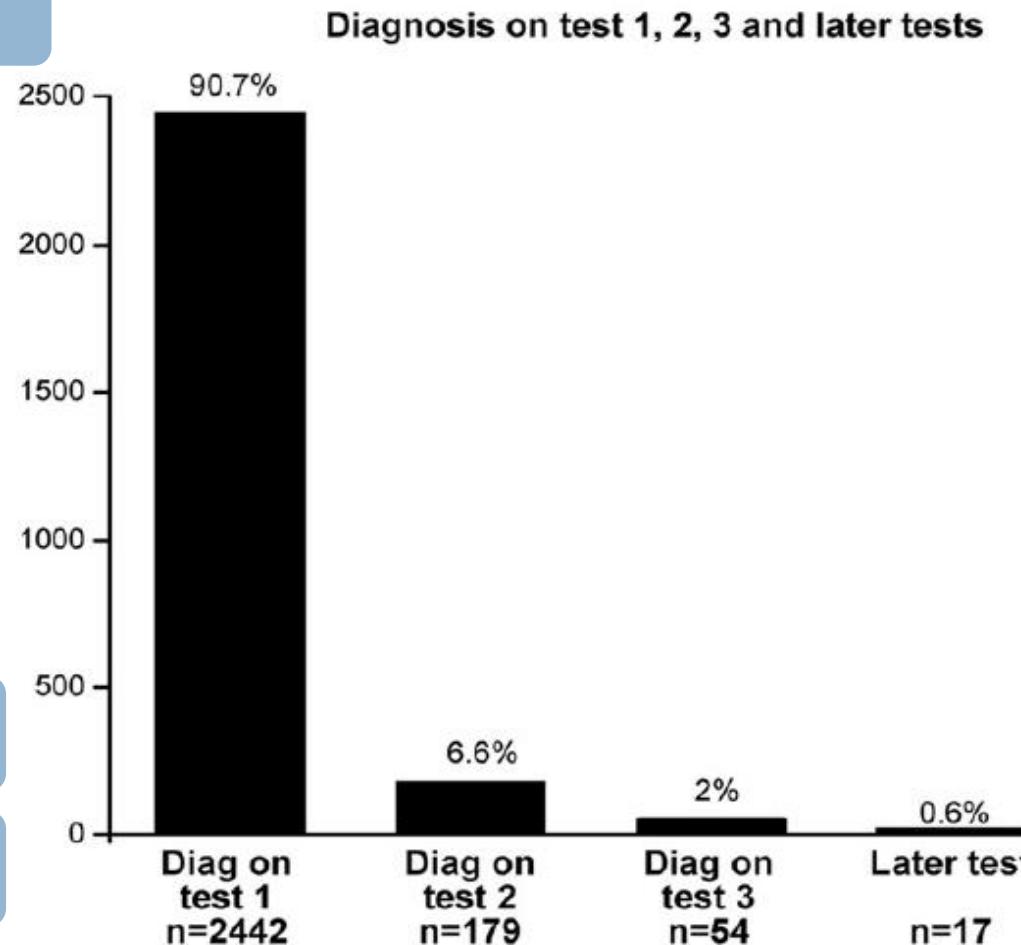
B-II

Manter isolamento até resolução dos sintomas e não realizar novo teste

Repeat Stool Testing to Diagnose *Clostridium difficile* Infection Using Enzyme Immunoassay Does Not Increase Diagnostic Yield

ABHISHEK DESHPANDE,* VINAY PASUPULETI,‡ PREETHI PATEL,§ GATI AJANI,|| GERALDINE HALL,¶ BO HU,# ANIL JAIN,||,** and DAVID D.K. ROLSTON‡‡

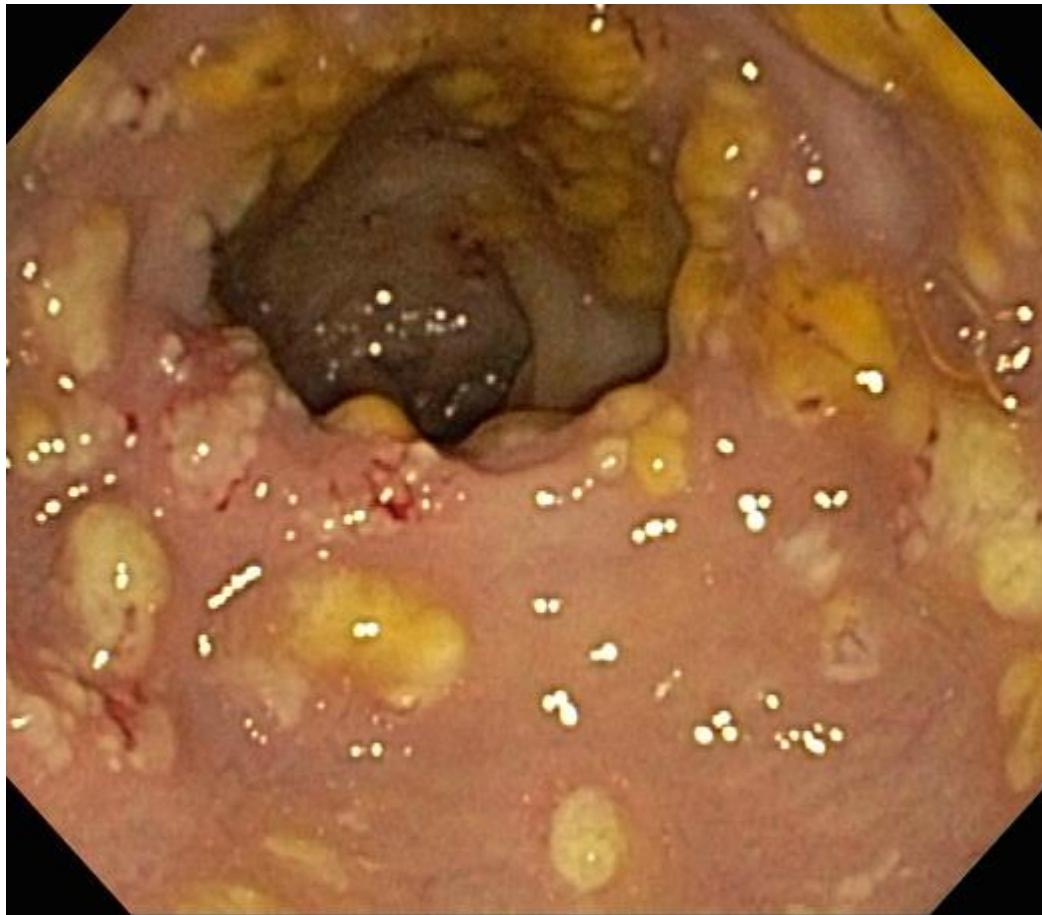
2.692 episódios de diarreia



Sociedade Europeia 2016

Repetir teste suspeita forte

E a colonoscopia??



C. difficile diagnóstico

Colonoscopia

90% pts pseudo-membrana

- Macroscopica ou microscopica

The American College of Gastroenterology

SHEA

- Indisponibilidade teste
- Íleo paralítico

Na Prática: prova terapêutica



Conclusões

- *C. difficile*
- Indicação correta do exame é fundamental
- Subdiagnosticado no Brasil
- EIA Toxina A/B baixa sensibilidade
- Usar dois testes
- Não repetir o teste para avaliar tratamento