

# Estratégias para Prevenção de *Clostridium difficile*

DIANA FRANÇA

ENFERMEIRA SCIH – HOSPITAL SANTA CATARINA

MESTRE EM INFECTOLOGIA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# SEM CONFLITO DE INTERESSES



(CDC, 2018)

# Assuntos abordados:

- ▶ Etiologia e Fisiopatologia
- ▶ Fatores de risco
- ▶ Apresentação clínica e considerações diagnósticas
- ▶ Tratamento
- ▶ Transplante de microbiota fecal
- ▶ Prevenção
- ▶ Novas diretrizes

# Etiologia e Fisiopatologia

- *Clostridium difficile* (CD), atualmente chamado de *Clostridiodes difficile*, é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia, em forma de bacilo e produtora de toxinas, pertencente ao filo *Firmicutes*, formadora de esporos presente na microbiota intestinal saudável de recém-nascidos e amplamente distribuída no ambiente hospitalar.
- Inicialmente isolada nas fezes em 1935 por Hall e O'Toole, levou um ano para ser isolado, sendo chamado de “difficile”.

(Weber *et al*, 2013; Na *et al*, 2015 )

# Etiologia e Fisiopatologia

- Considerada não patogênica por quase quatro décadas, quando em 1978 foi identificada como fonte de citotoxicidade em um paciente com colite pseudomembranosa, hoje é causa primária de diarreias e colite pseudomembranosa.
- A infecção por *Clostridium difficile* (ICD) é mais comumente encontrada em pacientes imunocomprometidos, com alteração de flora intestinal e pacientes de cuidados ambulatoriais, considerados suscetíveis.

(Lamont, 2004; Rupnik *et al.*, 2009; Gerding *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2012; Gorbach, 2014)

# Etiologia e Fisiopatologia

- Fatores de risco estão associados à presença de ICD como exposição aos antimicrobianos, idade avançada, supressores gástricos, internação em UTI, hospitalização prolongada.
- Causa desde diarreia leve ou moderada a colite pseudomembranosa, podendo levar a dilatação do cólon (megacólon), à sepse e morte.

(Honda e Dubberke, 2009; Vieira *et al*, 2010; Gerding *et al*, 2010; Palmore *et al*, 2015; Pardo *et al*, 2013; Burnett *et al*, 2013; Silva *et al*, 2013; Rodriguez-Pardo *et al*, 2013; Evans e Safdar, 2015)

# Etiologia e Fisiopatologia

- Representa um sério e difícil desafio na prevenção de infecção e segurança do paciente, devido presença em portadores assintomáticos (colonizados) variando entre 3% e 15%, transmitindo a doença através do contato direto ou indireto (meio ambiente).
- O *Clostridium difficile* está emergindo como uma grande preocupação de saúde pública devido ao aumento da morbimortalidade associada à infecção (CDI).

(APIC 2013; Pardo *et al*, 2013; Weber *et al*, 2013; Sourial *et al*, 2014; Argamany *et al*, 2015; Parke *et al*, 2016; Sartelli *et al*, 2019)

# Etiologia e Fisiopatologia

- O número estimado de casos de CDI incidentes relatado nos Estados Unidos foi de 453.000, com uma incidência de 147,2 casos / 100.000 pessoas.
- A incidência foi maior entre aqueles com idade  $\geq 65$  anos e foi maior entre mulheres e brancos.
- Do total estimado de 453.000 casos incidentes, 293.300 (64,7%) foram considerados associados à saúde.

(SHEA, 2018)



# Etiologia e Fisiopatologia

- De acordo com o CDC, a infecção por *Clostridium difficile* (CDI) leva a 250.000 hospitalizações e 14.000 mortes a cada ano nos Estados Unidos. Houve um rápido surgimento de cepas hipervirulentas de *C difficile*, conhecidas como cepas NAP1 / BI / 027, que geralmente são a fonte de epidemias. Essas cepas aumentam a produção de toxinas e a formação de esporos, levam à resistência à fluoroquinolona e causam doenças graves.
- Na última década, a preocupação com controle e prevenção da disseminação do CD vem aumentando devido surtos da doença, maiores taxas de recaídas e aumento da mortalidade relacionada à forma grave da doença, o que se deve possivelmente, a essa cepa mais virulenta a BI/NAP1/027 .

(Sourial *et al*, 2014; Korman *et al.*, 2015 Argamany *et al.*,2015)

# Etiologia e Fisiopatologia



*“A última década tem sido caracterizada por uma epidemia de CDI na América do Norte e Europa, que ameaça estender ao resto do mundo”*

[www.apic.org/implementationguides](http://www.apic.org/implementationguides)

# Etiologia e Fisiopatologia

- Nos EUA a infecção por CD está associada a pelo menos US \$ 1 bilhão em custos extras com assistência médica a cada ano.
- Após um primeiro diagnóstico de CDI, 10% a 30% dos pacientes desenvolvem pelo menos 1 episódio recorrente de CDI, e o risco de recorrência aumenta a cada recorrência sucessiva. Uma estimativa nacional das primeiras recorrências do CDI em 2011 foi de 83.000.

(Sourial *et al*, 2014; SHEA, 2018)

# Etiologia e Fisiopatologia

- A transmissão ocorre através da via fecal-oral pela ingestão de esporos. Os intestinos contêm flora protetora composta por vários tipos de bactérias que competem pelos nutrientes e locais para sobreviver.
- Um desequilíbrio na flora normal do intestino após a administração de antibióticos oferece uma oportunidade para o crescimento e colonização por *C difficile* .
- Os patógenos invasores se ligam ao trato intestinal, destroem a mucosa e produzem uma variedade de toxinas. Tanto a toxina A quanto a toxina B são responsáveis pela liberação e ativação de citocinas no organismo, levando a inflamação e diarreia.

(Sourial *et al*, 2014)

# Etiologia e Fisiopatologia

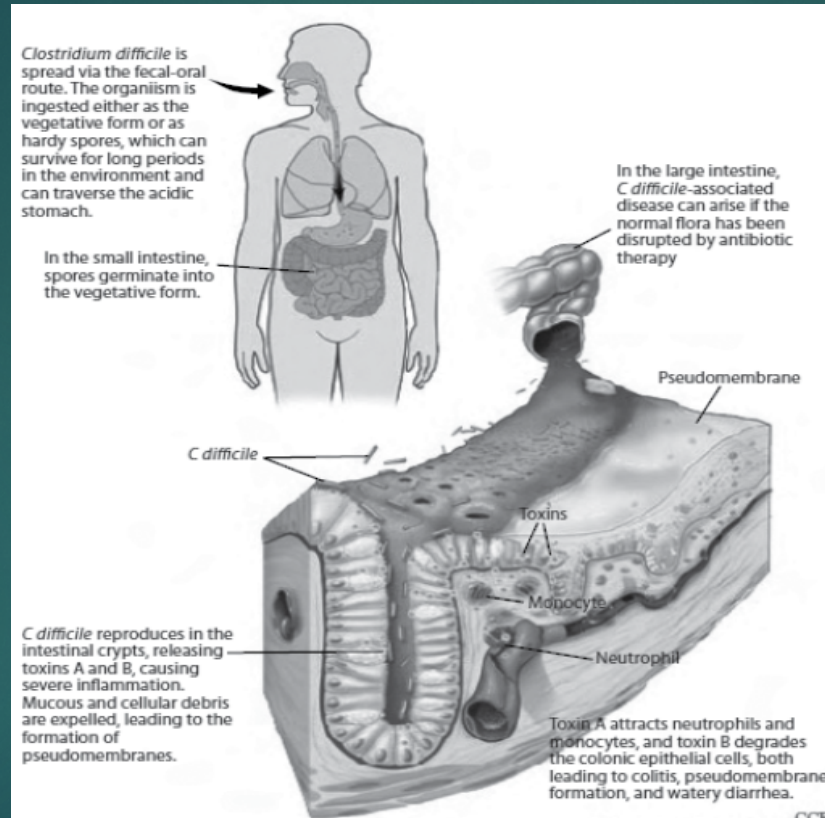


Figura 1. Transmissão e impacto do *C. difficile*.

# Etiologia e Fisiopatologia

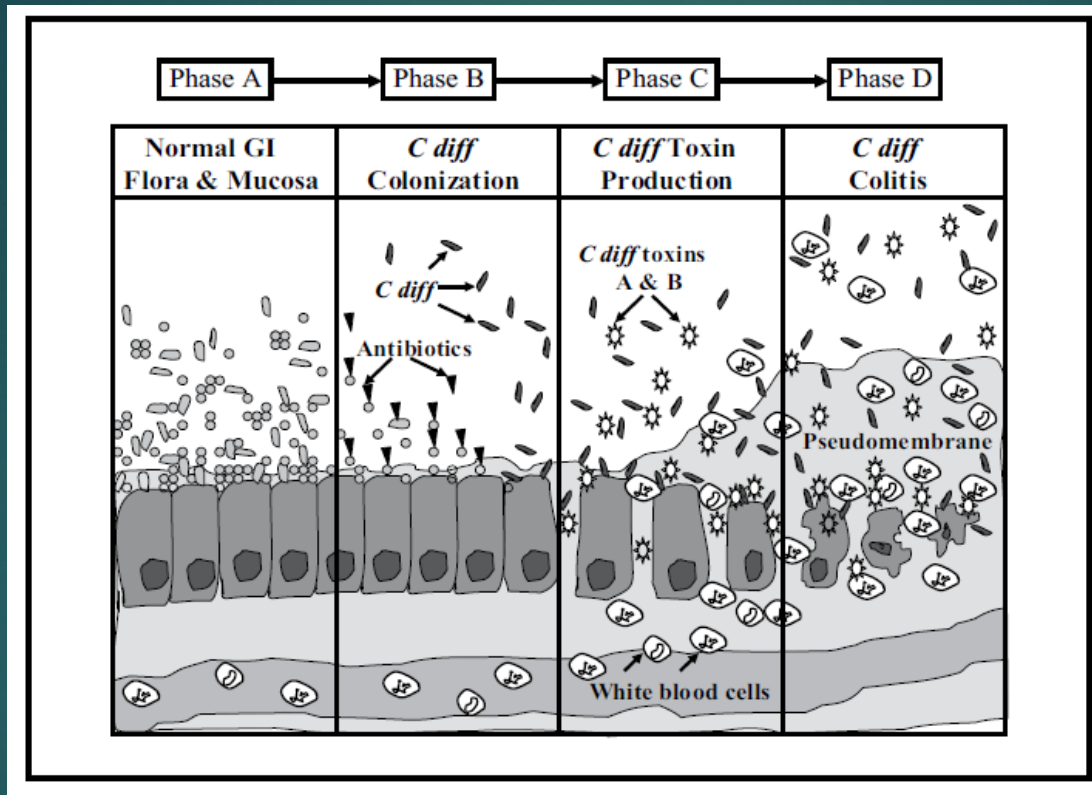


Figura 2. Fases da colite por *C. difficile*.

# Etiologia e Fisiopatologia

- O primeiro estudo prospectivo realizado no Brasil descreveu incidência de ICD de 8,3 por 10.000 pacientes adultos com diarreia associada aos cuidados de saúde.
- Foram avaliadas 116 amostras de fezes positivas pelo método Elisa e o resultado positivo foi associado a um segundo teste (cultura ou PCR), evidenciando 11 amostras positivas e destas não foi encontrado o ribotipo BI/NAP1/027.

(Pires *et al.*, 2014; Monteiro *et al.*, 2014)

# Fatores de risco

- Os fatores de risco para CDI estão resumidos na Tabela 1 .

**Table 1. Risk Factors for CDI**

- Advanced age ( $\geq 65$  y)
- Comorbid conditions (e.g., inflammatory bowel disease, kidney disease)
- Exposure to acid-suppressing agents (e.g.,  $H_2$ RAs, PPIs)
- Exposure to antibiotics (e.g., aminopenicillins, clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones)
- Exposure to the healthcare system (e.g., nosocomial infection)
- Immunosuppressive conditions and agents (e.g., cancer, chemotherapy, HIV)
- Manipulation of the GI system (e.g., feeding tubes, surgery)

*CDI: Clostridium difficile infection; GI: gastrointestinal; H<sub>2</sub>RA: histamine-2 receptor antagonist; PPI: proton pump inhibitor.  
Source: References 4-6.*

(Sourial *et al*, 2014)



# Fatores de risco

- O fator de risco mais importante para adquirir CDI é a administração de antibióticos. Embora todos os antibióticos possam causar CDI, clindamicina, cefalosporinas, aminopenicilinas e fluoroquinolonas são consideradas de alto risco.
- O risco também aumenta quando o paciente recebe vários antibióticos e com duração prolongada da terapia.

(Sourial *et al*, 2014)

# Fatores de risco

## Risk Factors for CDI

### Pharmacologic therapies

- Proton pump inhibitors
- Histamine-2 receptor antagonists
- Antibiotics
- Chemotherapy

### Host-related traits

- Chronic conditions (e.g., inflammatory bowel disease, immunocompromising conditions)
- Age ( $\geq 65$  years)

### Clinical characteristics or interventions

- Invasive gastrointestinal procedures (i.e., abdominal surgery)
- Longer hospital stay
- Previous hospitalization

(Sourial *et al*, 2014)

# Apresentação clínica e considerações diagnósticas

- Febre, cólicas e desconforto abdominal são comuns, associadas a no mínimo 3 episódios de diarreia em 24 horas.
- Complicações graves, incluem desidratação, hipotensão, hipoalbuminemia, megacólon tóxico, perfuração intestinal, IRA, sepse e morte.

# Apresentação clínica e considerações diagnósticas

## CDI Diarrhea Severity

Severity	Symptoms
----------	----------

Mild	Diarrhea without colitis signs/symptoms
------	---

Moderate	Colitis (fever, abdominal cramps/discomfort)
----------	--

Severe	WBC >15,000 c/mL; serum albumin >3g/dL; and/or Scr >1.5x normal level
--------	--

*CDI: Clostridium difficile; Scr: serum creatinine.  
Source: Reference 9.*

(Sourial *et al*, 2014)

# Apresentação clínica e considerações diagnósticas

- O diagnóstico é baseado na apresentação clínica e nos parâmetros laboratoriais. De acordo com as diretrizes conjuntas da Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) e da Infectious Diseases Society of America (IDSA), o CDI é definido por:
  1. Presença de diarreia, caracterizada por três ou mais episódios de fezes não formadas dentro de 24h;
  2. Um teste de fezes positivo para a presença de *C. difficile* toxigênico ou suas toxinas;
  3. Colite pseudomembranosa demonstrada por achados colonoscópicos ou histopatológicos.

(Sourial *et al*, 2014)

# Apresentação clínica e considerações diagnósticas

- Após a aquisição, o período de incubação do *C. difficile* é de curta duração (média de 2-3 dias), porém, estudos recentes afirmam que pacientes permanecem em risco elevado de *CDI* por 3 ou mais meses após o término do tratamento.
- Vigilância Infeciosa.
- Identificação laboratorial (incluem inúmeros ensaios para o diagnóstico da *CDI*, e esses variam amplamente em características tais como o desempenho do teste, o custo, complexidade e tempo de resposta).

# Apresentação clínica e considerações diagnósticas

23

- Teste para *C. difficile* ou suas toxinas devem ser realizados somente em fezes diarreicas (B-II)
- Teste de fezes de pacientes assintomáticos não é recomendado (B-III)
- Cultura de fezes é o mais sensível para estudos epidemiológicos (A-II )  
Resultados geralmente em 2-3 dias, podendo levar até 9 dias
- Testes de imunoensaios enzimáticos para detecção das toxinas A e B são rápidos, mais utilizados clinicamente, todavia menos sensíveis – alternativa de qualidade inferior para o diagnóstico (B-II)

# Apresentação clínica e considerações diagnósticas

- PCR – rápido, sensível e específico (B-II).
- A repetição dos testes durante o mesmo episódio de diarreia é de valor limitado e deve ser desencorajado (B-II).



Teste diagnóstico	Sensibilidade %	Especificidade %	Vantagens	Desvantagens
Ensaio imunoenzimático (EIA)	50-85	90-95	Baixo custo e rápido	Baixa sensibilidade e boa especificidade
Glutamato desidrogenase	60-85	>97	Barato, rápido, boa sensibilidade, boa especificidade e bom valor preditivo negativo	Baixa sensibilidade e requer o uso de uma segunda linha de teste para a detecção da toxina
Cultura toxigênica	>90	>95	Excelente sensibilidade e boa especificidade	Requer uma segunda linha de teste para a detecção de toxina, demorado e requer <i>expertise</i> em cultura de <i>C.difficile</i>
Cultura celular	>90	80-90	Boa sensibilidade	Demorado e requer <i>expertise</i> em cultura de <i>C.difficile</i>
PCR	>90	>97	Excelente sensibilidade, excelente especificidade e rápido	Alto custo

(Adaptado de Dtsch Arztebl (2014) e Pereira (2014))

## Apresentação clínica e considerações diagnósticas

# Tratamento

- ▶ Interrupção da terapia antimicrobiana vigente
- ▶ Antibioticoterapia direcionada
- ▶ Transplante de bactérias intestinais
- Probióticos: auxiliam na reposição da flora, mas não é possível reproduzir todas as enterobactérias

# Tratamento

- ▶ Vancomicina Oral ou VR: mantém concentrações similares ao longo do tratamento
- ▶ Fidaxomicin (Dificid®, Dificlir®): É ativo contra gram positivos, especialmente o *Clostridium difficile*
- ▶ Metronidazol Oral ou IV: diminuir os níveis de fezes do cólon melhorando a inflamação. Excretado pela mucosa intestinal

# Tratamento

**Table 3. Antibiotic Regimens Commonly Used in the Treatment of CDI**

Antibiotic	Dosage	Route	Frequency
Fidaxomicin	200 mg	Oral	q12h
Metronidazole	500 mg	IV/Oral	q8h
Vancomycin	125-500 <sup>a</sup> mg	Oral/Rectal <sup>b</sup>	q6h <sup>c</sup>

<sup>a,b</sup> High-dose vancomycin and rectal instillation of vancomycin should be reserved for the treatment of severe, complicated cases.

<sup>c</sup> Pulsed vancomycin regimen using various dosing schedules can be used for the treatment of recurrent CDI.

CDI: Clostridium difficile infection.

Source: References 4-6.

(Sourial et al, 2014)

# Tratamento

- ▶ **Vancomicina ou fidaxomicina** - Antibióticos vancomicina ou fidaxomicina devem ser utilizados no tratamento inicial de *C. diff* leve, em vez de metronidazol, recomendado pelas diretrizes anteriores como terapia de primeira linha
- ▶ Pesquisas mostram que as taxas de cura são mais altas para vancomicina e fidaxomicina do que para metronidazol

(Parker *et al*, 2016; SHEA, 2017; Kimberly E. Ng, 2019)

# Novas diretrizes

**Table 1**

## Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Adults

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment
Initial episode, nonsevere	Leukocytosis with a white blood cell count of <15,000 cells/mL and a serum creatinine level <1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR</li> <li>• Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days</li> <li>• Alternate if above agents are unavailable: metronidazole 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days</li> </ul>
Initial episode, severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥15,000 cells/mL and a serum creatinine level >1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR</li> <li>• Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days</li> </ul>
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin 500 mg 4 times per day by mouth or nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin. IV metronidazole 500 mg every 8 hours should be administered together with oral or rectal vancomycin, particularly if ileus is present.</li> </ul>
First recurrence		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR</li> <li>• Use a prolonged tapered and pulsed vancomycin regimen if a standard regimen was used for the initial episode (e.g., 125 mg 4 times per day for 10-14 days; then 2 times per day for a week; then once per day for a week; and then every 2 or 3 days for 2-8 weeks) OR</li> <li>• Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days if vancomycin was used for the initial episode</li> </ul>
Second or subsequent recurrence		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin in a tapered and pulsed regimen, OR</li> <li>• Vancomycin 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR</li> <li>• Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR</li> <li>• Fecal microbiota transplantation</li> </ul>

Source: Adapted from Reference 4.

(Parker *et al*, 2016; SHEA, 2017)

# Tratamento

- **Transplante de microbiota fecal (FMT)** - As diretrizes recomendam a FMT para o tratamento de pessoas com duas ou mais recorrências de *C. diff.* e para quem o tratamento tradicional com antibióticos não funcionou.
- O FMT é um novo tratamento desde que as últimas diretrizes foram publicadas, mas não é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). No entanto, a FDA emitiu um Guia para a Indústria sobre o uso da FMT para tratar *C. diff.* infecção não responsiva às terapias padrão.

(Parker *et al*, 2016; SHEA, 2017; Kimberly E. Ng, 2019)

# Tratamento

- ▶ Transplante de fezes (90% sucesso)
- Instilação de microflora de um doador saudável para o hospedeiro doente

## Table 2. Screening Recommendations for Stool Used for FMT

Regardless of source, stool should be screened for

- Ova and parasites
- Enteric pathogens, including *Salmonella*; *Shigella*; *Escherichia coli*, O157:H7; *Yersinia enterocolitica*; *Campylobacter*
- *Clostridium difficile* toxins A and B
- *Cryptosporidium* antigen
- *Giardia* antigen
- Rapid plasma reagin (RPR) and fluorescent treponemal antibody absorption for *Treponema pallidum*
- *Helicobacter pylori* antigen (if upper intestinal tract route is to be used for FMT administration)
- HIV-1 and HIV-2
- Hepatitis A, B, and C

*FMT: fecal microbiota transplantation.*  
*Source: References 7, 8, 10.*

(Parker et al, 2016)



# Tratamento

A pesquisa em torno de novas terapias tem sido um foco na última década, devido à crescente prevalência de CDI e cepas resistentes e patogênicas. As terapias investigadas incluem vacinas, anticorpos monoclonais, novos antibióticos e produtos de fezes sintéticos.

(Mospan *et al*, 2017)

# Tratamento

## **Terapia adjunta: Zinplava (bezlotoxumabe):**

Aprovado em 2016 pelo FDA para prevenção de CDI recorrente em pacientes com mais de 18 anos.

Anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga à toxina B indicado para reduzir a recorrência de CDI.

(Kimberly E. Ng, 2019)

# Prevenção

35

- Definições padronizadas
- Identificação de populações de pacientes em risco de infecção
- Análise estatística
- Feedback dos resultados

# Prevenção

TABLE 2. Summary of Infection Control Measures for the Prevention of Horizontal Transmission of *Clostridium difficile*

Variable	Strength of recommendation	Reference(s)
Hand hygiene	A-II	
Contact precautions		
Glove use	A-I	Johnson et al <sup>150</sup>
Gowns	B-III	
Use of private rooms or cohorting	C-III	
Environmental cleaning, disinfection, or use of disposables		
Disinfection of patient rooms and environmental surfaces	B-II	
Disinfection of equipment between uses for patients	C-III	Brooks et al <sup>79</sup>
Elimination of use of rectal thermometers	B-II	Mayfield et al, <sup>76</sup> Wilcox et al <sup>78</sup>
Use of hypochlorite (1,000 ppm available chlorine) for disinfection	B-II	

*A taxa de aquisição durante a internação aumenta linearmente com o tempo e pode ser maior que 40% após 4 semanas de hospitalização*

# Prevenção

## *A. Medidas para profissionais, pacientes e visitantes*

- ▶ Em caso de surto, higienizar as mãos com água e sabão (B-III)
- ▶ Instituir precaução de contato (B-III) (realizar coorte – C-III), durante o período de diarreia (C-III)
- ▶ Tratamento de pacientes identificados, assintomáticos não é eficaz (B-I)

## *B. Limpeza e Desinfecção Ambiental*

- ▶ Identificar e remover fontes ambientais (B-II)
- ▶ Rotina de análise ambiental para *C.difficile* não é recomendado (C-III)

# Prevenção

## C. Restrição de uso de antimicrobianos

Minimizar a frequência e a duração dos antimicrobianos para reduzir o risco de CDI (A-II).  
Implementar programa de racionalização (A-II).

Restringir o uso de cefalosporina e clindamicina (exceto para profilaxia cirúrgica) pode ser particularmente útil (C-III).

- ▶ *Em estudo recente, 85% dos pacientes com CDI receberam antimicrobianos dentro dos 28 dias anteriores ao início dos sintomas.*
- ▶ *O uso difundido de antibióticos e a complexidade farmacodinâmica dificulta a quantificação precisa do risco associado ao CDI a um específico antimicrobiano*
- ▶ *Existem dados limitados sobre a restrição de uma fluoroquinolona específica, ou restrição de toda a classe, sobre o impacto nas taxas de CDI*

# Prevenção

## *D. Uso de probióticos*

Não recomendado para prevenir CDI primário, uma vez que existem dados limitados para apoiar esta abordagem e que existe um potencial risco de infecção da corrente sanguínea (C-III)

- ▶ *Um estudo recente randomizado, mostrou pela primeira vez, que a ingestão de Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus e Streptococcus thermophilus reduziu o risco de CDI em pacientes com mais de 50 anos de idade que receberam antibióticos*
- ▶ *No entanto, a conclusão foi baseada em um pequeno número de pacientes, altamente selecionados, e que excluíram pacientes que receberam antimicrobianos de amplo espectro*

# Prevenção

- ▶ Maior aquisição de CDI em quartos duplos do que individuais (17% vs 7%)
- ▶ Um outro estudo com hospitais com perfis similares, sendo um mais antigo, com menos quartos individuais, uma maior taxa de ocupação e apesar de ter menor taxa de consumo de antibióticos de amplo espectro, apresentou taxa de CDI maior que o hospital moderno
- ▶ Um estudo caso-controle de um ano (149 pacientes com CDI), revelou uma taxa de colonização de 1,5% entre os profissionais (médicos e enfermeiros)



# Prevenção

- ▶ Precauções de contato desde a suspeita
- ▶ Quarto privativo com banheiro ou Coorte
- ▶ Suspende isolamento após cessar diarreia (recomendação de 48 horas)
- ▶ Desinfecção de itens compartilhados
- ▶ Uso racional de antimicrobianos
- ▶ Limpeza do ambiente com agentes esporicidas e solução de Hipoclorito de Sódio

# Prevenção

- ▶ A eficácia de limpeza é fundamental para o sucesso da descontaminação
  
- ▶ Taxa de contaminação por *C.difficile*:
  - ▶ < 8% nos quartos dos pacientes com cultura negativa
  - ▶ 8% - 30% nos quartos dos pacientes colonizados
  - ▶ 9-50% nos quartos dos pacientes com CDI

# Conclusão

- Na última década a preocupação com controle e prevenção da disseminação do *Clostridium difficile* vem aumentando devido surtos da doença, com maiores taxas de recaídas e aumento da mortalidade, passando a representar uma séria preocupação para a saúde pública.
- O fator de risco mais importante para adquirir CDI é a administração de antibióticos, que aumenta com o número e a duração da terapia.
- O diagnóstico é baseado na apresentação clínica e nos parâmetros laboratoriais, que incluem inúmeros ensaios, e esses variam amplamente em características, tais como o desempenho do teste, o custo, complexidade e tempo de resposta.
- A pesquisa em torno de novas terapias tem sido um foco na última década. As terapias investigadas incluem vacinas, anticorpos monoclonais, novos antibióticos e produtos à base de fezes sintéticos.
- A prevenção deve acontecer utilizando padrões bem definidos para identificação dos casos, precauções de contato, racionalização de antimicrobianos e limpeza adequada do ambiente.

# OBRIGADA

[diana.enf@hotmail.com](mailto:diana.enf@hotmail.com)

Cel: 55 - 11 - 982321374