



# Infecção por *Clostridium difficile*

## Realidade do HFF

Serviço de Medicina II

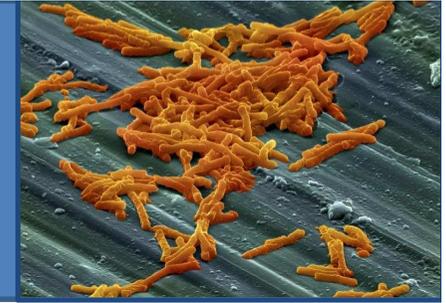
Andreia Capela – Internato Complementar de Oncologia – 2º Ano  
Aurélia Martinho – Internato Complementar de Medicina Interna – 5º Ano

Coordenação : Dra. Fernanda Paixão Duarte  
Dra. Maria do Carmo Perloiro

Director de Serviço: Dr. Fernando Aldomiro

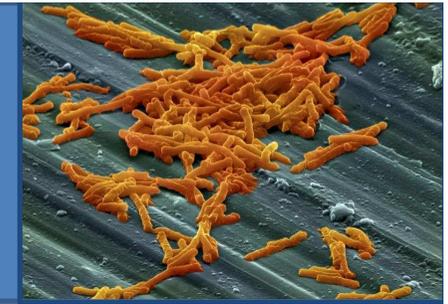
Amadora, 26 de Maio de 2011

# Sumário



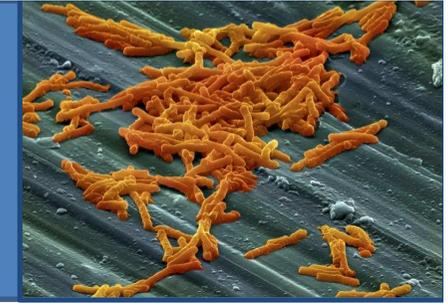
- Introdução
- Estudo
- Revisão teórica sobre a Infecção por *Clostridium difficile*
- Comentários Finais
  - Dr. João de Deus – Gastrenterologia
  - Dra. Isabel Serra – Comissão de Infecção

# Introdução



*Clostridium difficile* é o agente etiológico mais frequente de diarreia infecciosa associada a cuidados de saúde

# História



1893 – Primeira descrição de Colite pseudomembranosa por Finney.

1935 – Primeira identificação de *Clostridium difficile* por Hall e O'Toole – microorganismo colonizador das crianças.

1974 - Relação causal entre toma de clindamicina e colite pseudomembranosa por Tadesco – *colite associada a clindamicina*.

1978 – *Clostridium difficile* identificado como o agente causador da diarreia associada a antibioterapia – Larson (USA) e Price (UK).

1988:

“Most of the important information regarding this microbe and the associated enteric infection is now known. . . . *There remain* nuances of this disease that are poorly understood, but there is no doubt that this potentially lethal pathogen is now largely controlled and patients who have a life threatening infection are now managed with diagnostic and therapeutic modalities that are extremely effective.”

*Bartlett JG. Introduction. In: Rolfe RD, Finegold SM, editors. Clostridium difficile: Its role in intestinal disease. San Diego: Academic Press; 1988, pp. 11 12*

**Estudo**

# Objectivo

- Identificar a incidência de infecção por *Clostridium difficile* em doentes seguidos no HFF
- Caracterização da população de doentes com infecção por *Clostridium difficile* seguidos no HFF

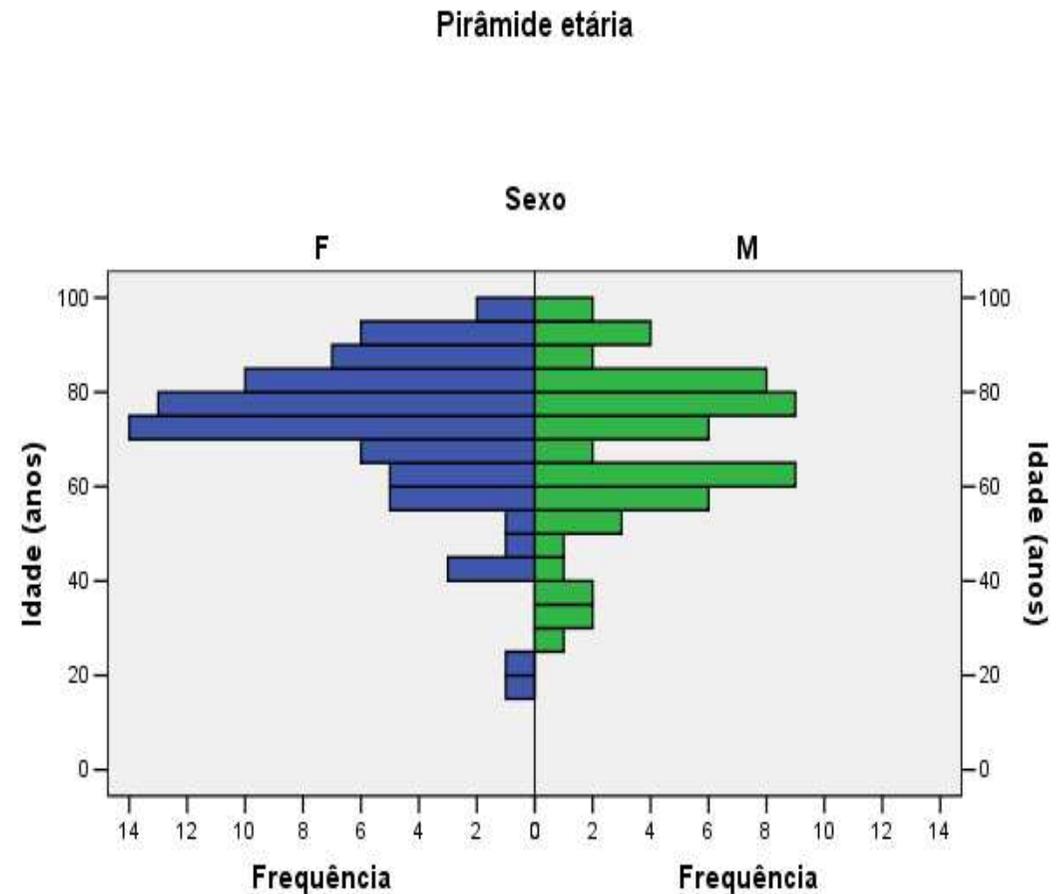
# Estudo

- Descritivo
- Retrospectivo
- Período: entre 1 de Agosto de 2008 e 31 de Outubro de 2010
- Por consulta dos processos clínicos
- Excell Microsoft Office 2007
- SPSS 13.0 for Windows
- Critérios de inclusão
  - Doente seguido no HFF
  - Qualquer idade
  - Qualquer género
  - Diagnóstico de Infecção por *Clostridium difficile* por:
    - Toxina A e B positiva (obtidos por resultados no Laboratório de Patologia Clínica),
    - Colonoscopia positiva (obtidos pelos dados da codificação hospitalar),
    - Histologia positiva (obtida pelos dados do Laboratório de Anatomia Patológica).

**Resultados**

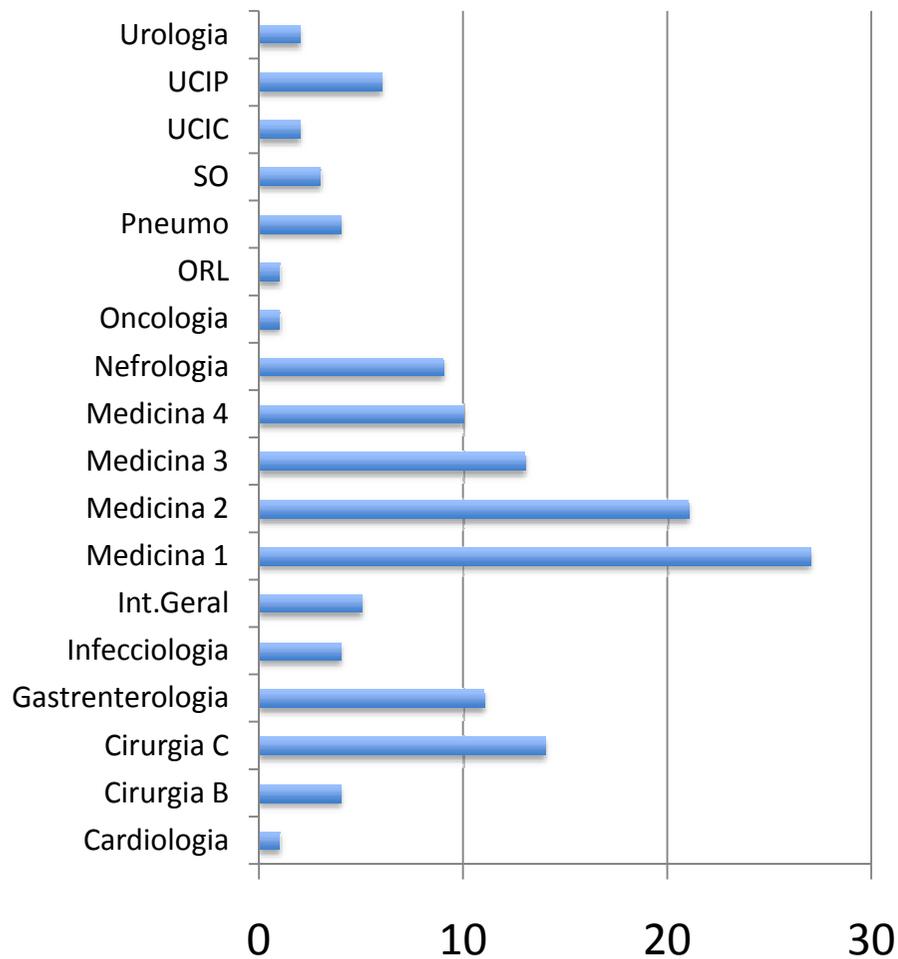
# Caracterização da população em estudo

- n=141
- Sexo
  - 56.7 % (80) mulheres
  - 43.3 % (61) homens
- Idade
  - Média 70.74 anos (17-99)



# Caracterização da população em estudo

## Nº de Casos por Serviço



## • Duração internamento

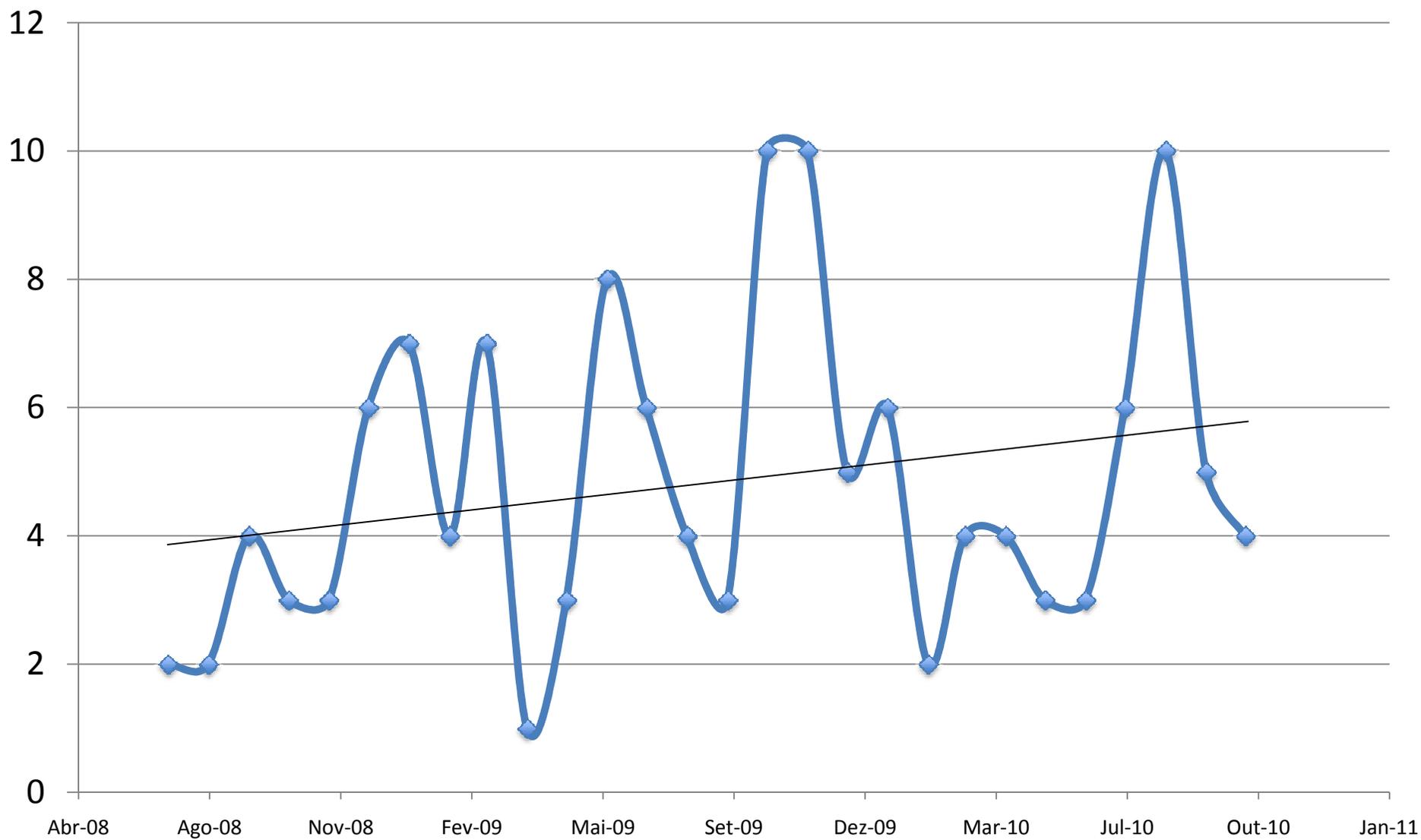
### – HFF

- Média 33.92 dias
- 1-149

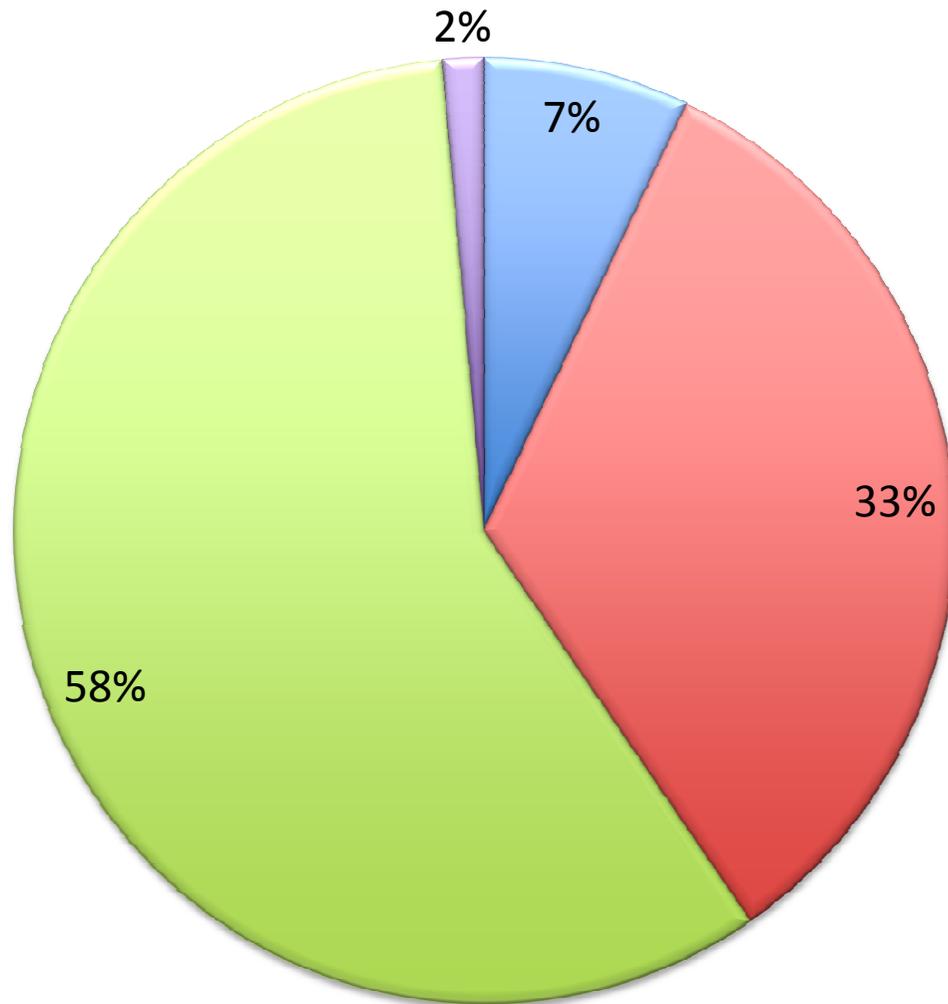
### – Serviço

- Média 30.26 dias
- 1-129

# Nº de casos por mês



# Tipo de infecção



■ infecção com início na comunidade (CA)

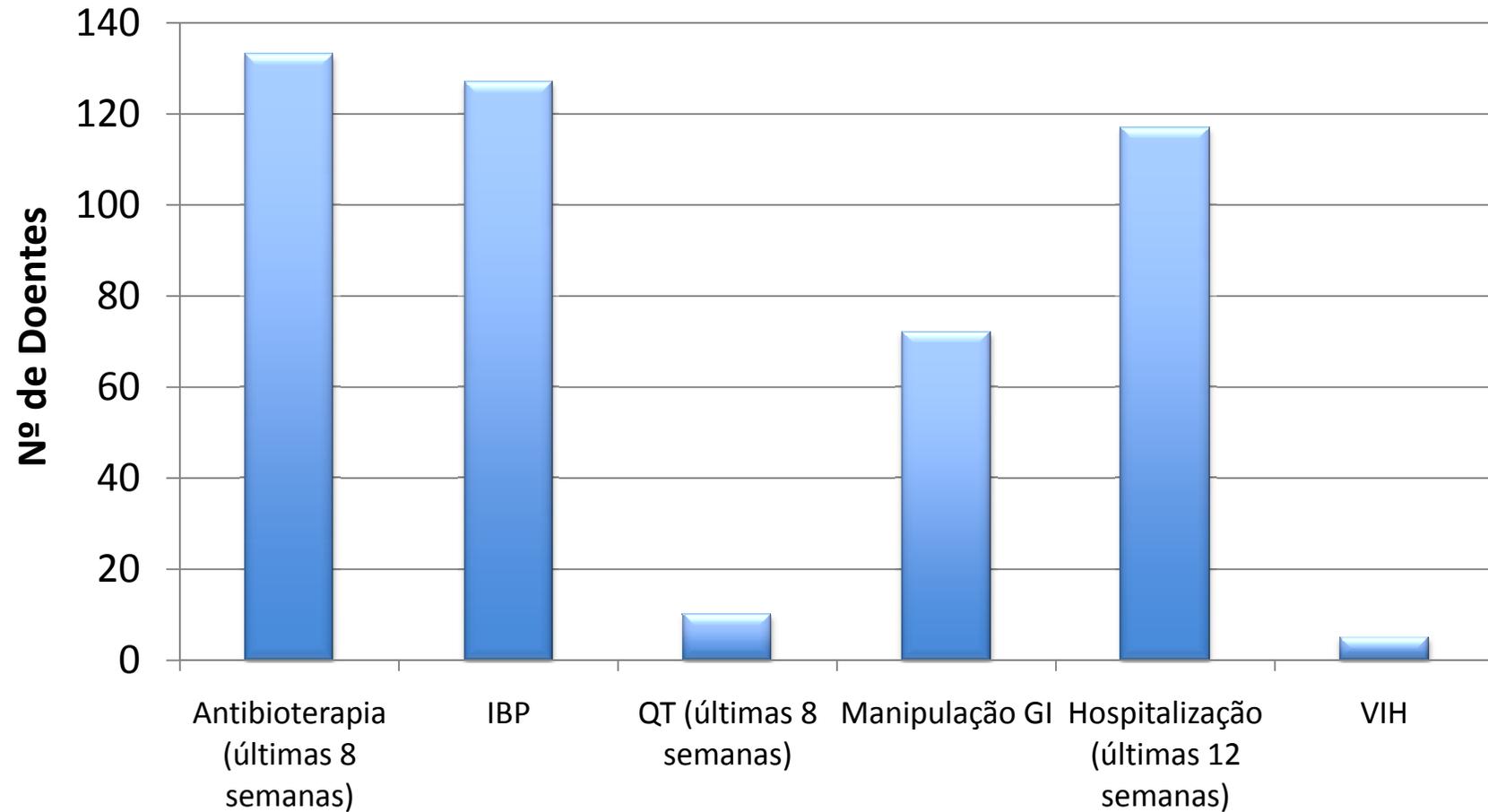
■ infecção associada a cuidados de saúde com início na comunidade (CO-HCFA)

■ infecção associada a cuidados de saúde com início em instituição de saúde (HO-HCFA)

■ SD

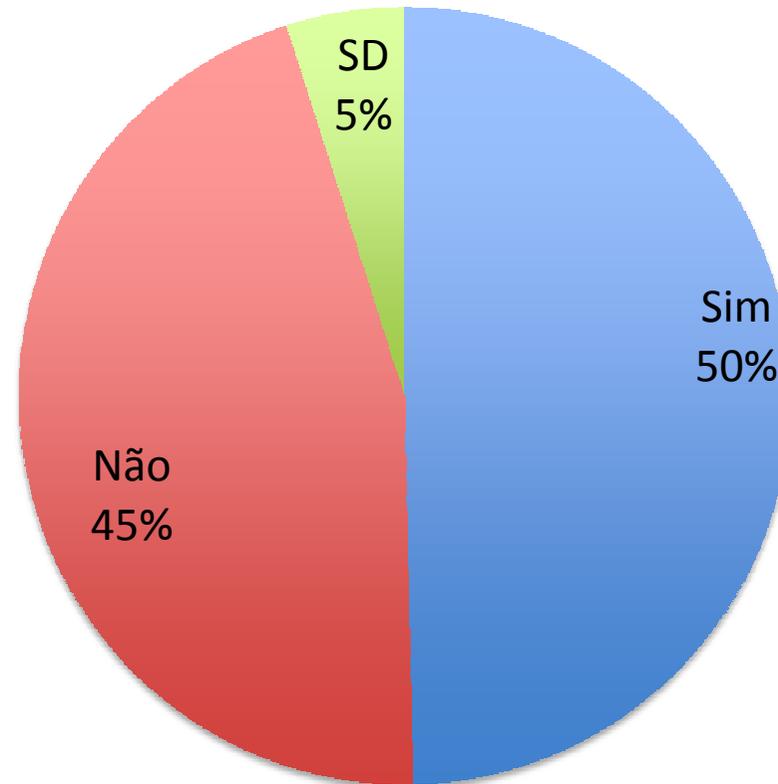
# Factores de riesgo

(n=141)



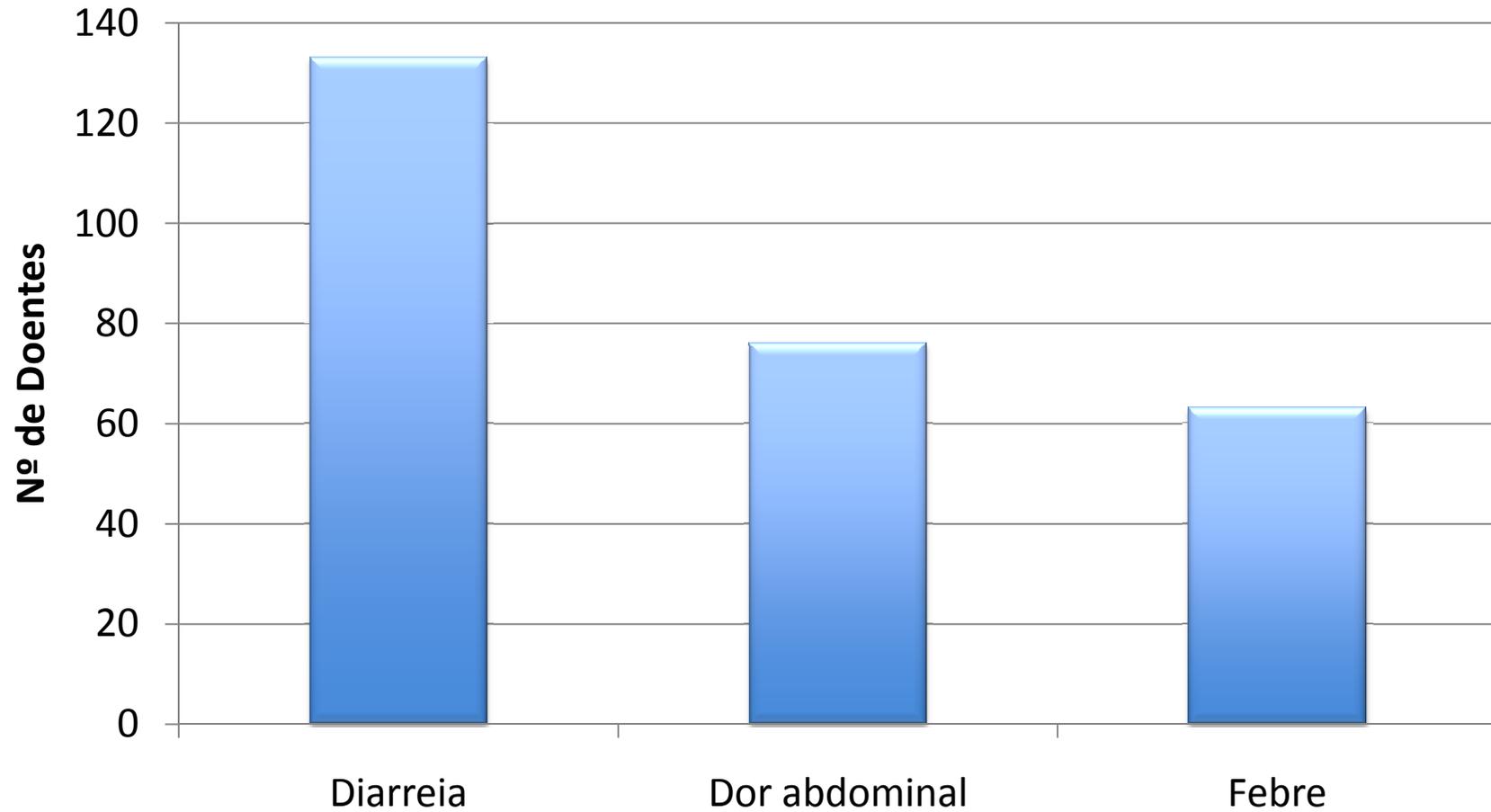
# Antibioterapia no dia do diagnóstico de Infecção por *Clostridium difficile*?

n=133



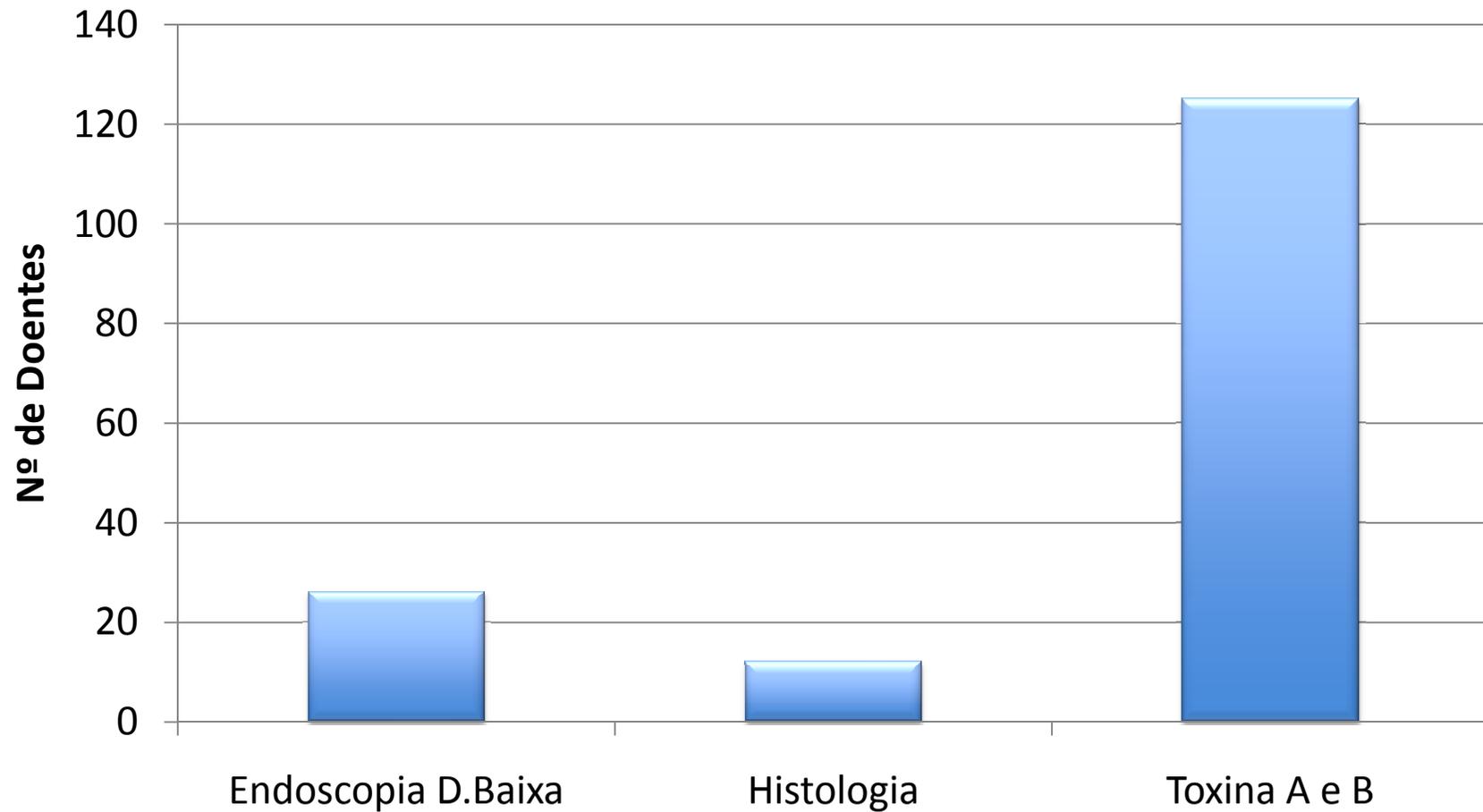
# Sintomas e Sinais

(n=141)

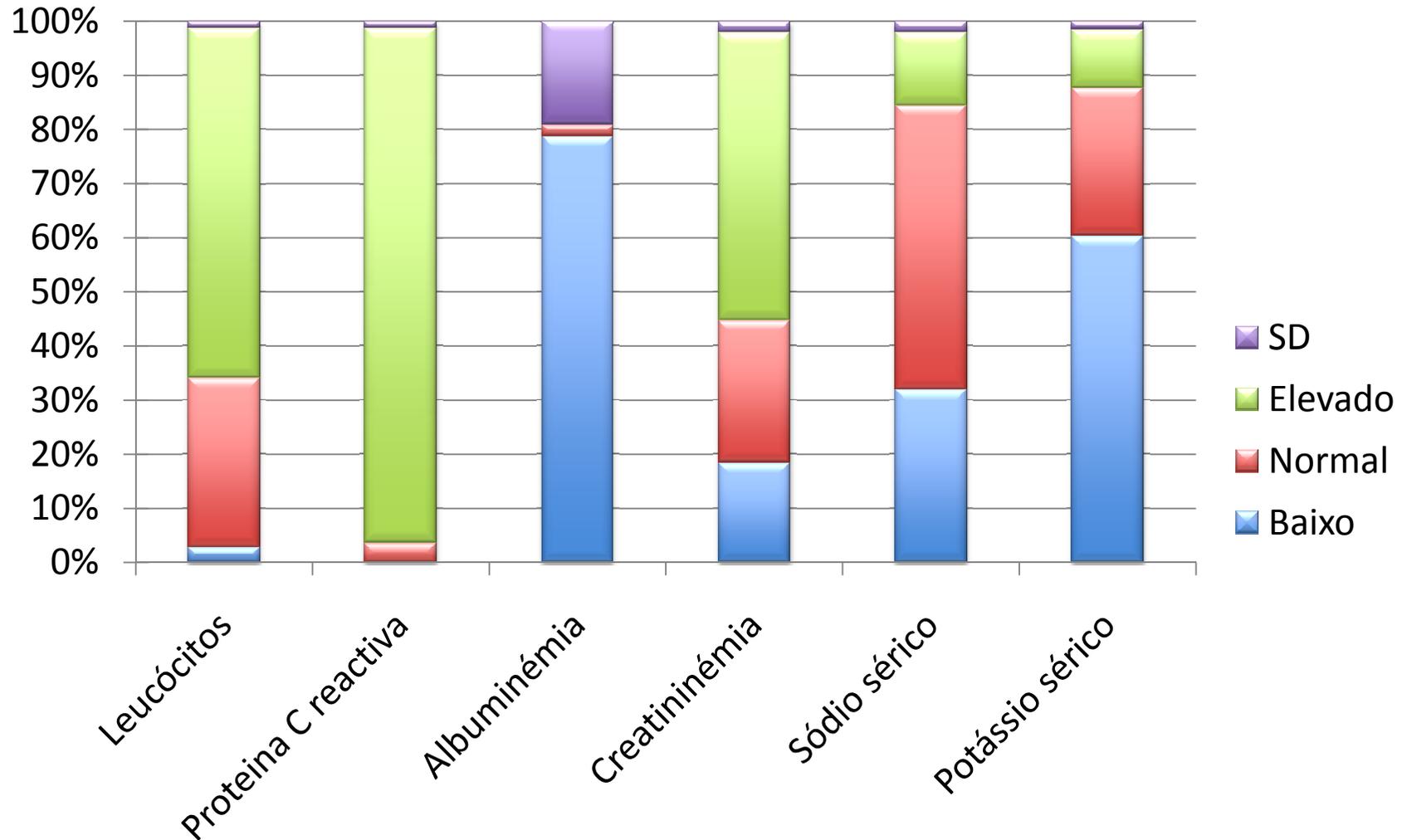


# Diagnóstico

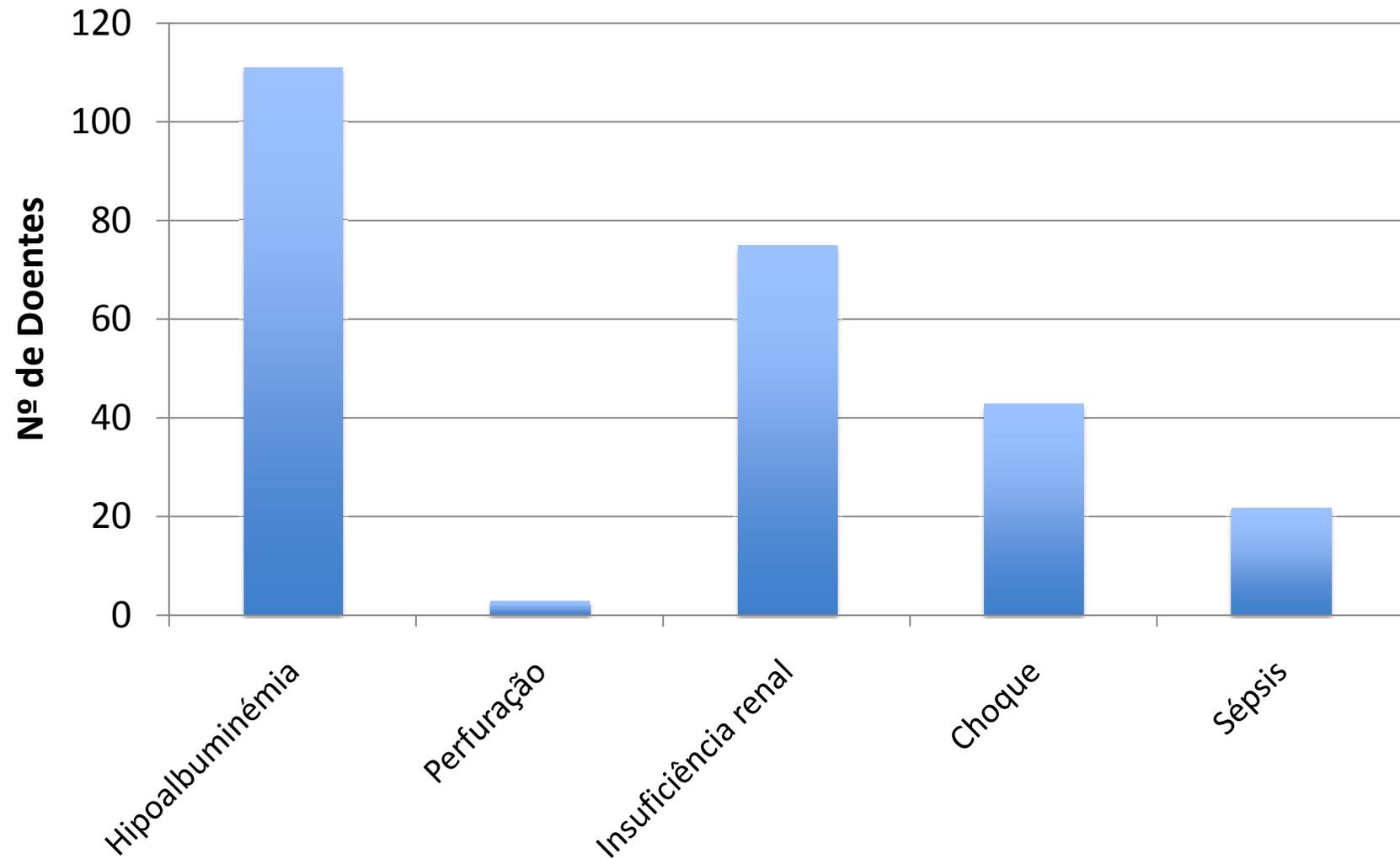
(n=141)



# Alterações Laboratoriais

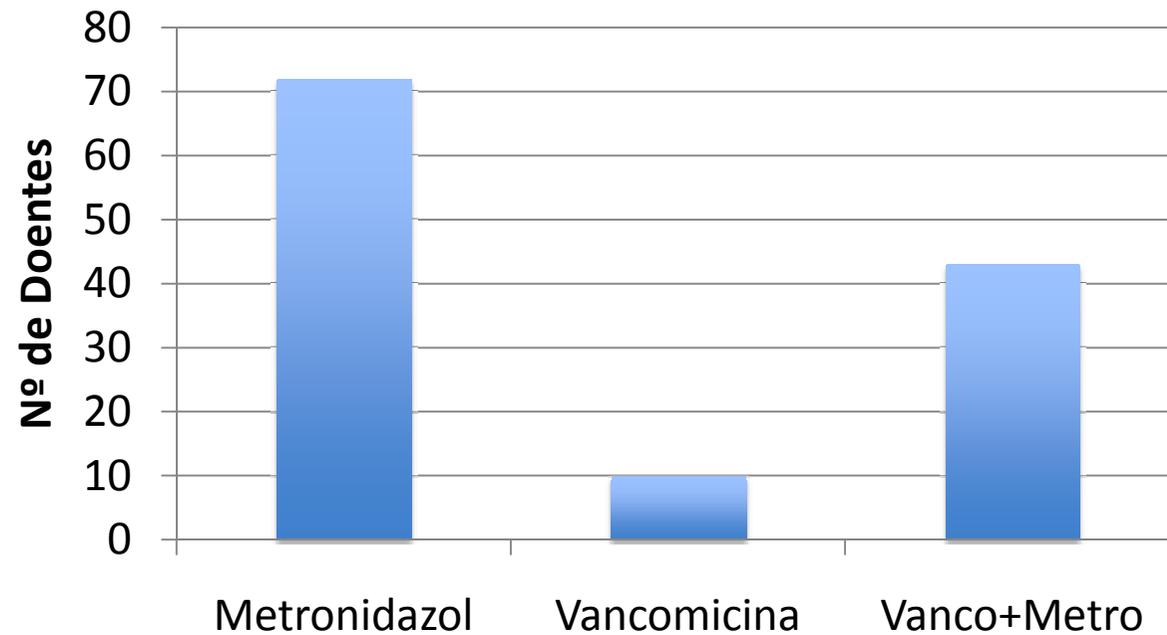


# Complicações



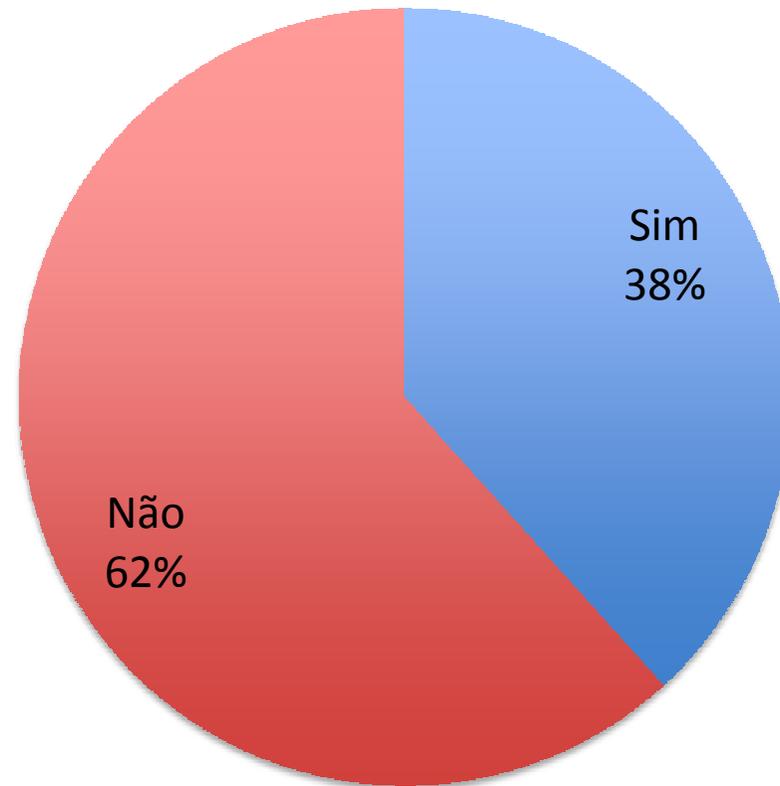
# Tratamento

(n=141)



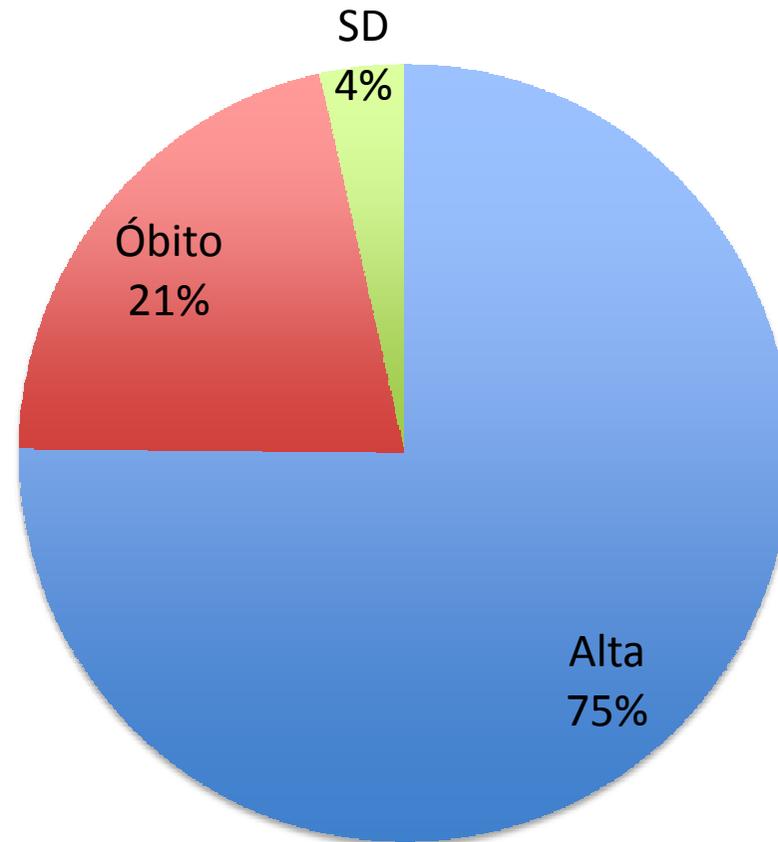
Duração do Tratamento (dias)	Média	Mínimo	Máximo	Moda
Metronidazol	10.79	1	31	14
Vancomicina	8.7	2	14	10
Vancomicina + Metronidazol	10.19	1	20	6; 10

## Repetiram pesquisa da Toxina A e B após completar antibioterapia?

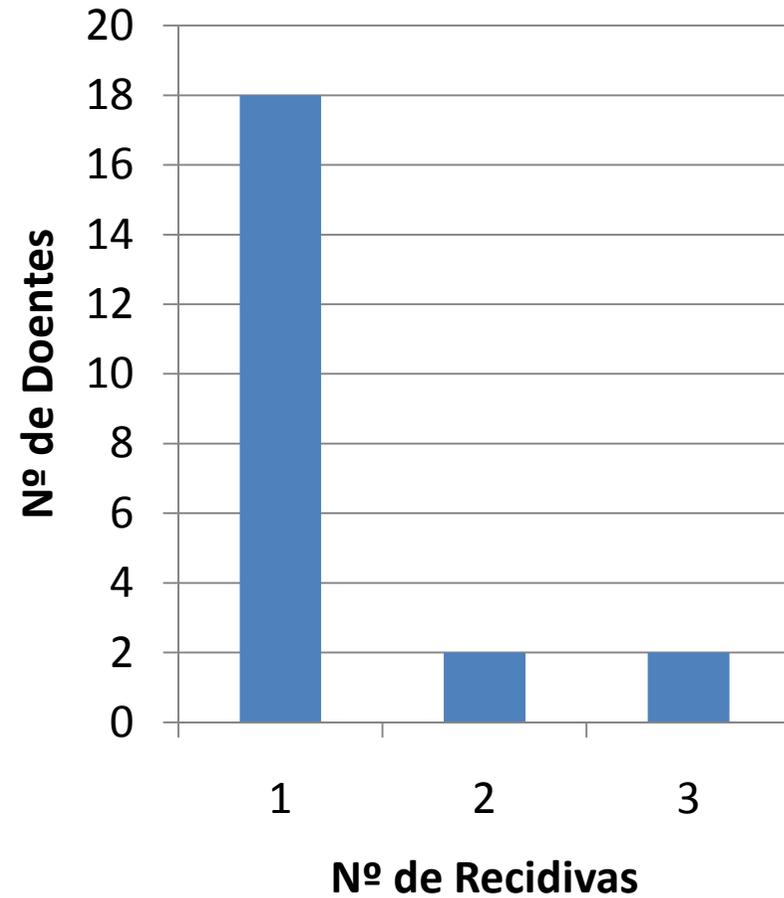
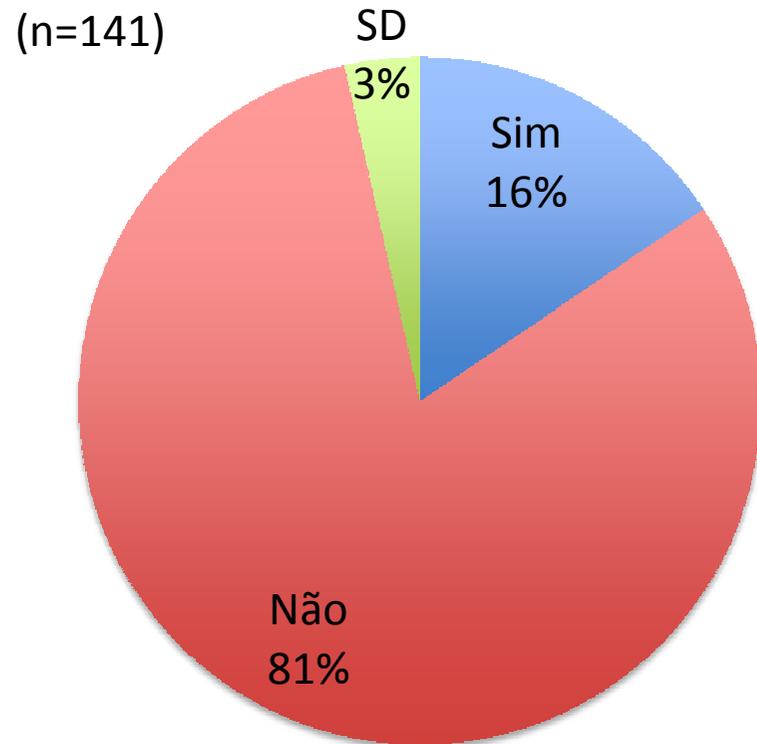


# Mortalidade

(n=141)



# Recidivas?





**Discussão**

# Discussão

- > duração do internamento
- Predomínio de infecção associada a cuidados de saúde
- 2 picos de incidência
- Os factores de risco identificados em >80% da nossa população são:
  - Antibioterapia prévia
  - Hospitalização prévia
  - Utilização prévia de inibidores da bomba de protões
- Metade dos doentes estava sob antibioterapia no momento de diagnóstico da infecção
  - Recomendações na abordagem terapêutica da Infecção por *C.difficile* - suspender

# Discussão

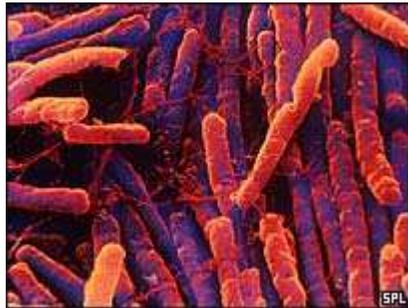
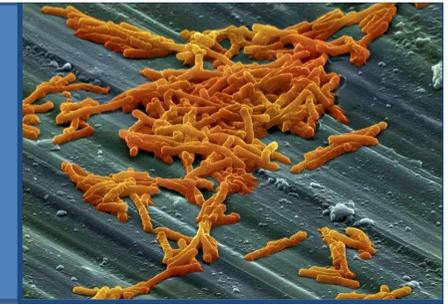
- Maioria dos diagnósticos feitos por pesquisa da Toxina A e B
  - Qual o papel da Endoscopia Digestiva Baixa?
  - Indicada em que doentes?
- Cerca de 80% com hipoalbuminemia e elevação de parâmetros de inflamação
- Cerca de 50% com Insuficiência renal e hipocaliemia
- Terapêutica utilizada como 1ª linha
  - Metronidazol em monoterapia
  - Associação Vancomicina+Metronidazol
  - Vancomicina em monoterapia
- Maioria fez  $\geq 10$  dias de terapêutica

# Discussão

- Taxa de Mortalidade – 21%
  - Morte em doente com diagnóstico de Infecção por C.difficile
  - vs
  - Infecção por C.difficile foi a causa directa de morte
  - Não foram considerados
    - Óbitos nos 30 dias após-alta
    - Óbitos de doente com recidiva de diarreia sem confirmação de diagnóstico de Infecção por C.difficile
      - Não pedido
      - Óbito precoce
- Taxa de Recidiva – 16%
  - Os doentes com várias recidivas fizeram o mesmo esquema de antibioterapia no 1º episódio e na 1ª recidiva
    - Mudar antibiótico na 1ª recidiva?

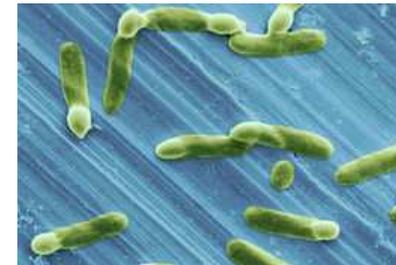
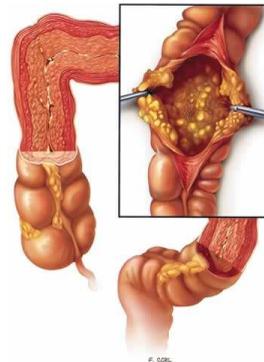
# Revisão Teórica

# Etiologia



*Clostridium difficile* é um bacilo gram-negativo anaeróbico

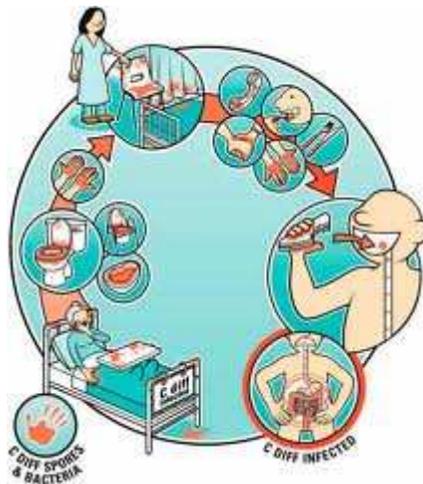
Coloniza o cólon



Esporos existem de forma universal no ambiente e são muito resistentes



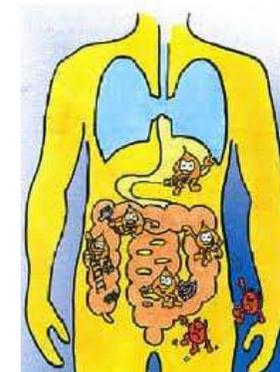
Lixívia destrói os esporos



Transmissão por via fecal-oral.

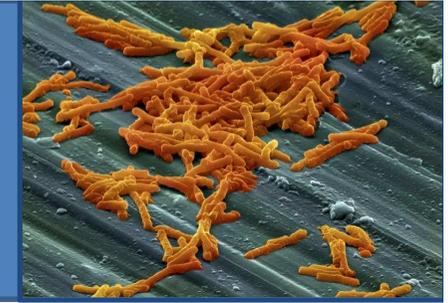


Clostridium é o agente etiológico da colite pseudomembranosa



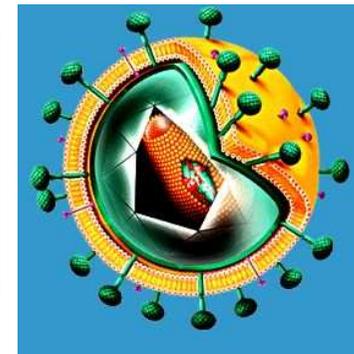
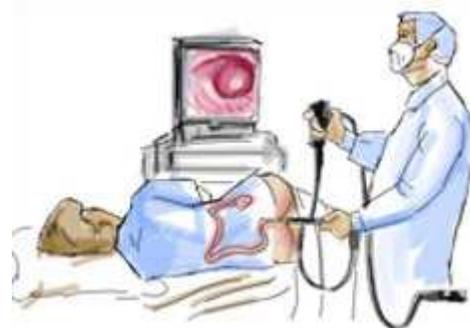
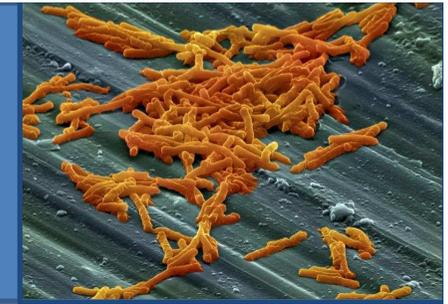
Perturbação do equilíbrio da flora intestinal

# Epidemiologia



- Colonização
  - > 20% dos doentes internados > 1 semana
  - > 50% dos doentes em instituições de internamento prolongado
  - 1-3% dos adultos na comunidade
  - 50% das crianças até aos 6 meses de idade
- É responsável por 20%–30% dos casos de diarreia associada a antibioterapia
- Hospitais dos EUA
  - 3.8 a 9.5 casos de infecção por 10000 doentes por dia
  - 3.4 a 8.4 casos por 1000 admissões
- Número de casos é 5x superior em doentes com mais de 65 anos relativamente à faixa dos 45-64 anos
- Recidivas em 10-25% dos doentes tratados
- Em doentes com um episódio de recidiva, há 45 a 65% de hipóteses de terem uma nova recidiva
- Morte em menos de 2% dos casos de infecção
- De 2002 a 2006, em Montreal, a mortalidade foi de 6,5 a 7,9%

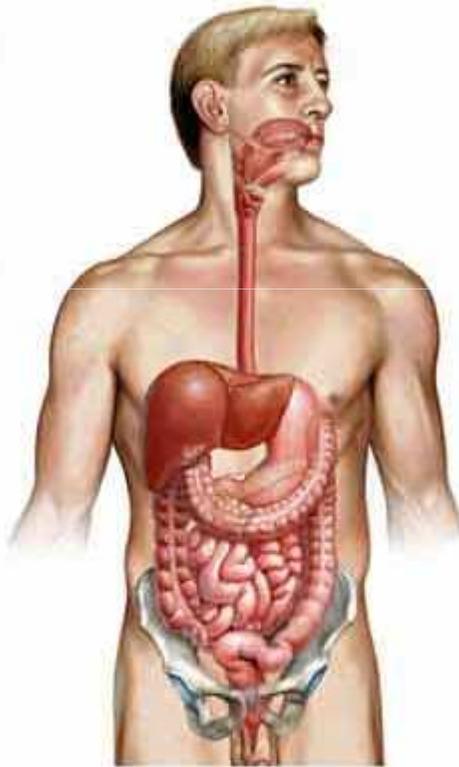
# Factores de Risco



# Factores de Risco

- Antibioterapia
  - Frequentemente associados
    - Fluoroquinolonas
    - Clindamicina
    - Penicilinas
    - Cefalosporinas
  - Ocasionalmente associados
    - Macrólidos
    - Trimetoprim
    - Sulfonamidas
  - Raramente associados
    - Aminoglicosídeos
    - Tetraciclinas
    - Cloranfenicol
    - Metronidazol
    - Vancomicina
- Internamento prolongado
- Manipulação do tracto GI (SNG, Cirurgia GI, exames endoscópicos)
- Inibidores da bomba protões
- Co-morbilidades
- Idade avançada
- Terapêutica antineoplásica
- Infecção VIH

# Fisiopatologia



Toxina A  
(enterotoxina)

Toxina B  
(citotoxina)

Toxina CDT  
(binária)

?

Disrupção do citoesqueleto  
com perda de morfologia e  
aderência entre as células e  
apoptose celular

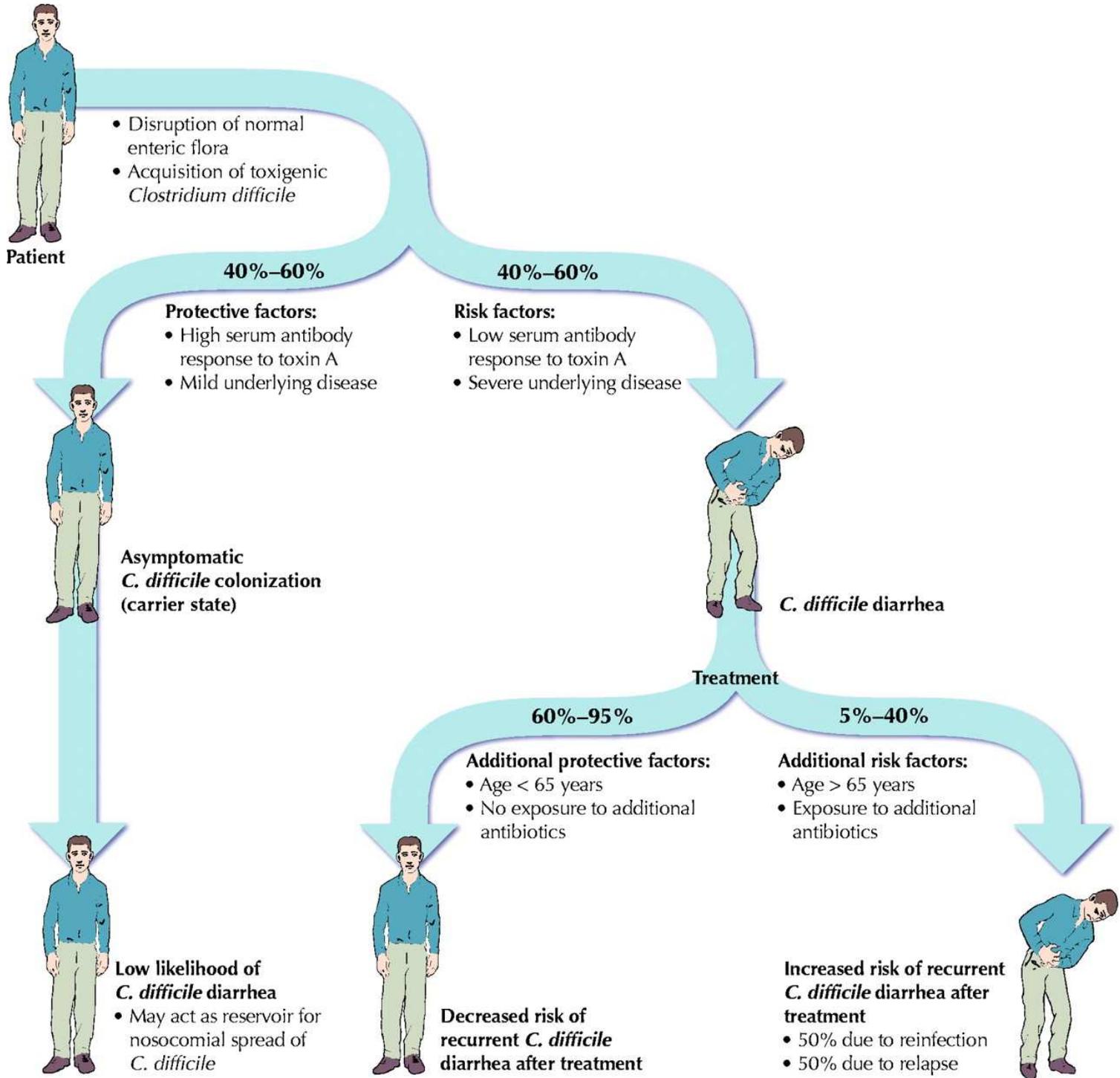
Perda de Fluidos

Formação de  
pseudomembranas

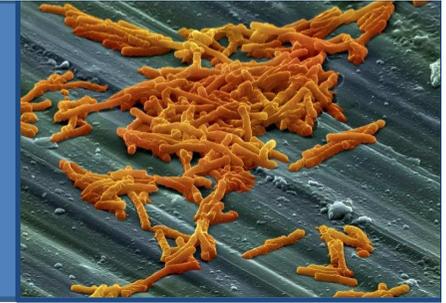
## **Factores determinantes para a infecção:**

- Exposição a factores de risco
- Aquisição de estirpe toxigénica
- Resposta imunológica inadequada –ausência de anticorpos

Em 10% dos casos não há atingimento do recto



# Clínica

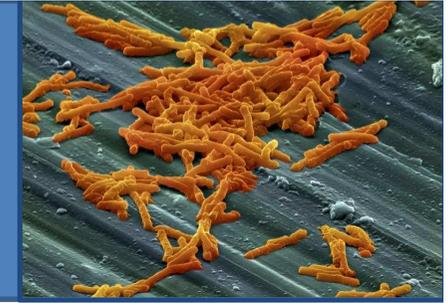


## Vasto espectro clínico

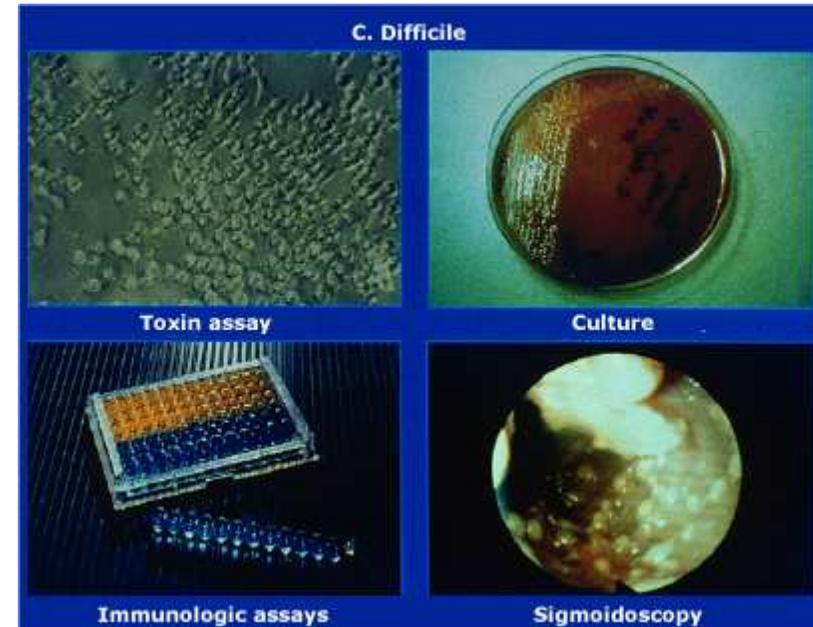
- Diarreia ( $\geq 3$  dejetções de fezes não formadas em  $< 24h$ )
  - Febre (38-38,5)
  - Dor abdominal
  - Ileus
  - Artrite
  - Bacteriémia
- } Raro



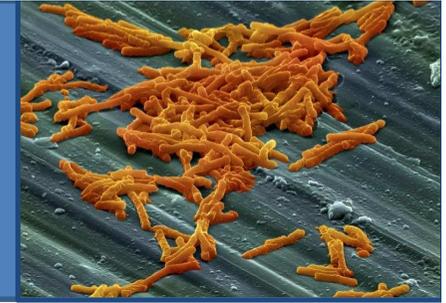
# Diagnóstico



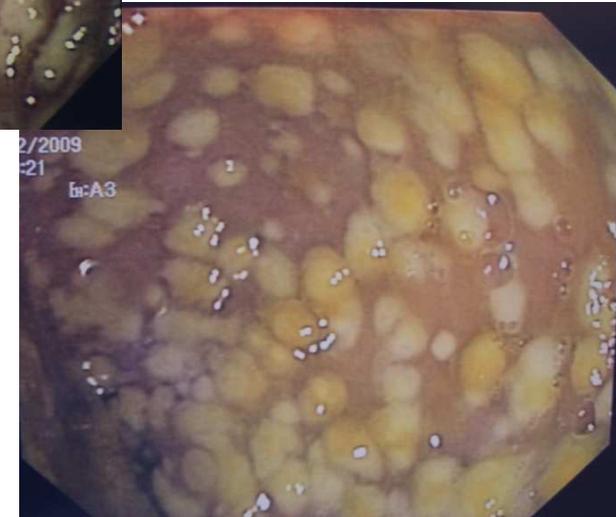
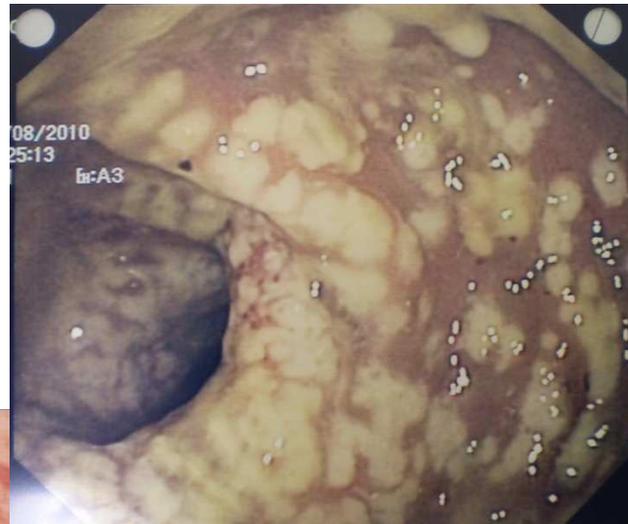
- Teste de citotoxicidade
- Pesquisa da toxina A e B nas fezes (apenas no doente com clínica) – S = 63-94%; E = 75-100%
- Cultura de fezes (estudos epidemiológicos)
- Detecção do antígeno comum do *Clostridium difficile*
- PCR nas fezes



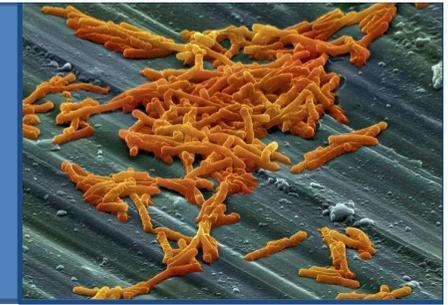
# Diagnóstico



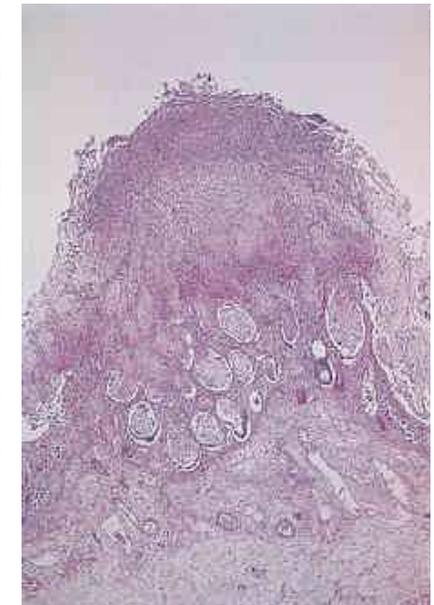
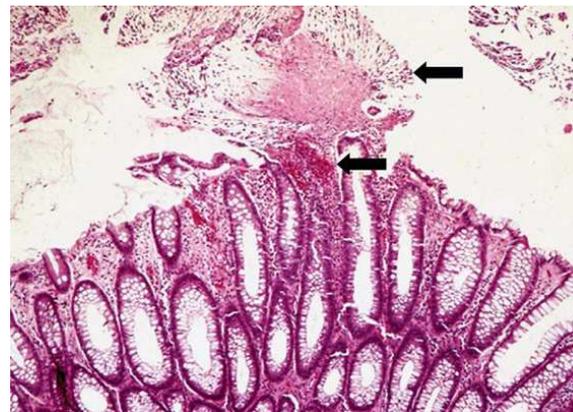
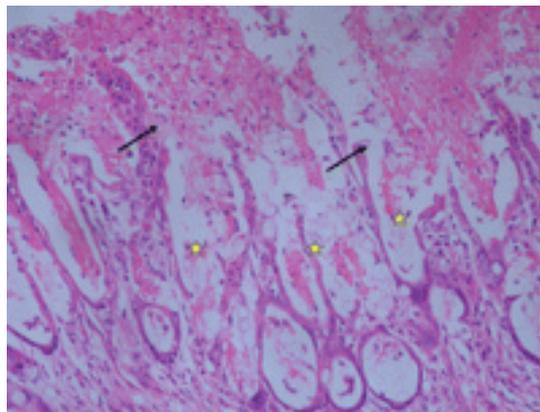
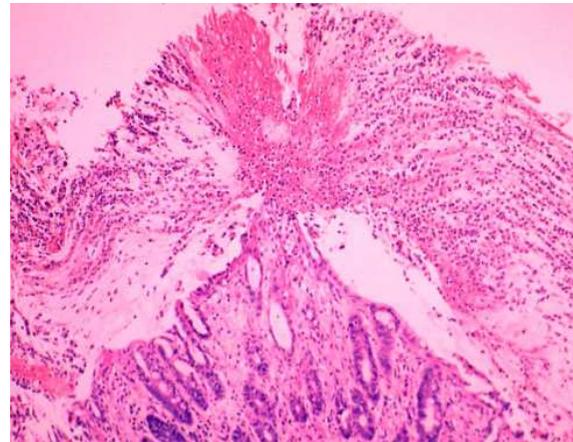
- Colonoscopia – S= 51-55%



# Diagnóstico

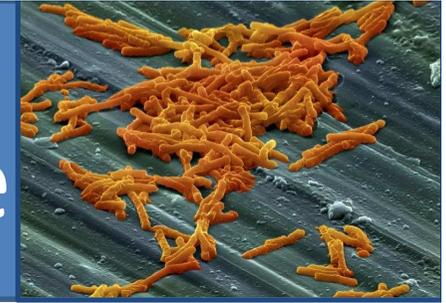


- Exame anátomo-patológico



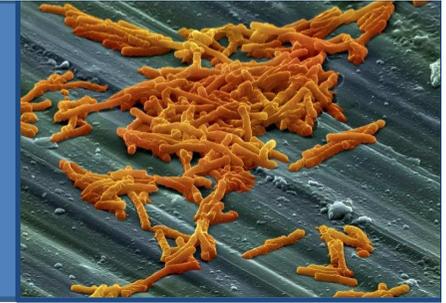


# Critérios de Gravidade



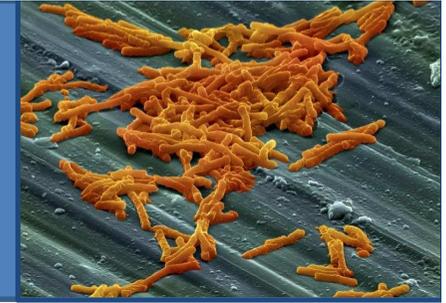
- Leucócitos  $> 15000 / \mu\text{L}$
- Creatinina  $> 1,5$  vezes o valor pré-doença
- Presença de Complicações:
  - choque, ileus, megacolon, perfuração

# Tratamento



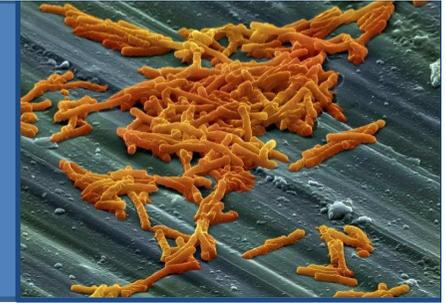
- Suspende antibióticos que desencadearam a infecção logo que possível (AII)
- Não usar agentes anti-peristaltismo (CIII)
- Correção de desequilíbrios hidro-electrolíticos (BII)
- 1º Episódio
  - Doença ligeira a moderada: metronidazol PO 500 mg 8/8h durante 10 a 14 dias
  - Doença grave: vancomicina 125 mg PO 6/6h durante 10 a 14 dias
  - Doença Grave/Complicada: vancomicina 500 mg PO 6/6h+metronidazol 500 mg ev 8/8h
- 1ª Recidiva
  - Igual ao primeiro episódio

# Tratamiento



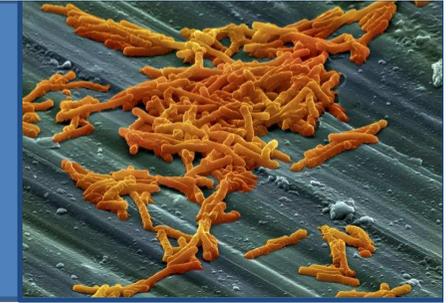
- Episódios Subsecuentes
  - Esquema de vancomicina
    - 125 mg PO 6/6h durante 10 a 14 días
    - 125 mg PO 12/12h durante 7 días
    - 125 mg PO 1x día durante 7 días
    - 125 mg PO días alternados durante 7 días
    - 125 mg PO 3/3 días durante 14 días
  - Recidivas após esquema de vancomicina
    - Repetir o esquema anterior
    - Rifaximina 400 mg 12/12h durante 2 semanas

# Tratamento



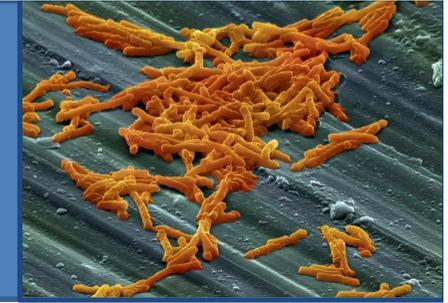
- Colectomia subtotal com ileostomia
- Próbioticos
- Instilação de fezes de dador saudável
- Imunoglobulina humana (150-400 mg/kg)
- Anticorpos monoclonais contra toxinas A e B
- Imunização passiva contra as toxinas do C. difficile
- Resinas permutadoras de aniões
  - colestiramina 4g 3-4xdia;
  - colestipol 5 g 12/12h

# Medidas de Controlo



- Medidas de isolamento de contacto: luvas (AI) e bata (BIII)
- Higiene das mãos com água e sabão (AII)
- Internamento em quarto individual com casa de banho privativa (BIII)
- Alternativa: internamento em coorte com casa de banho privativa (CIII)
- Manutenção das medidas de isolamento de contacto durante a diarreia (CIII)
- Portadores Assintomáticos:
  - Não identificar (AI)
  - Não isolar (AI)
  - Não tratar (BI)
- Utilização de agentes de limpeza contendo cloro e outros agentes esporicidas (BII)

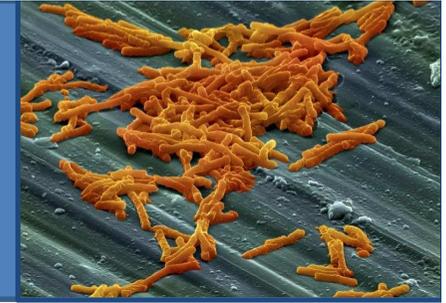
# Repercussões Económicas



- Aumento dos Custos:
  - Aumento da duração do internamento
  - Re-internamentos e re-admissões
  - Medicação
  - Exames Complementares de Diagnóstico
  - Absentismo laboral
  - Custos:
    - Primeiro episódio: \$9,822 a \$13,854 vs \$6,950 a \$9,008
    - Custos 3x superiores em cada episódio de recidiva
    - Custos 2 a 3x superiores em doentes com comorbilidades e cirúrgicos (DII: \$22,873 vs \$15,762 e cirurgicos \$73,933 vs \$20,163)
    - Os estudos não apresentam dados dos custos do doente em ambulatório
  - Investir na prevenção e controlo!!!



# Agradecimentos

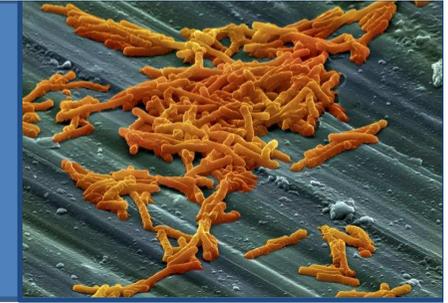


## Colaboração

- Departamento de Estatística
- Arquivo
- S.Anatomia Patológica
- S.Patologia Clínica
- Administrativas do S.Medicina 2

# **Comentários Finais**

# Bibliografia



- 1 – Cohen S et al; 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); Infection Control and Hospital Epidemiology; May 2010, vol. 31, no. 5
- 2 – LaMont J et al; Epidemiology, microbiology, and pathophysiology of Clostridium difficile infection in adults; UpToDate; September 2010
- 3 – Bauer M et al; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI); Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079
- 4 – Denève C et al; New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis; International Journal of Antimicrobial Agents 33, S1 (2009) S24 S28
- 5 – Gerding D; *Clostridium difficile* 30 years on: what has, or has not, changed and why?; International Journal of Antimicrobial Agents 33, S1 (2009) S2 S8
- 6 – Rupnik Maja et al; *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis; The nature reviews microbiology; Vol 7, July 2009, 526-536
- 7 – Fauci A et al; *Harrison's Principles of Internal Medicine; 17th edition; The McGraw-Hill; USA; 2008*
- 8 – LaMont J et al; Clinical manifestations and diagnosis of Clostridium difficile infection in adults; UpToDate; September 2010
- 9 – Gerding D; Global Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in 2010; infection control and hospital epidemiology; vol. 31, no. s1 (2010)
- 10 – Kelly C, LaMont J; Treatment of Clostridium difficile infection in adults; UpToDate; September 2010
- 11 – Bauer M, Dissel J; Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection; International Journal of Antimicrobial Agents 33, S1 (2009) S51 S56
- 12 – Lowy I et al; Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins; *New England Journal of Medicine*; January 2010 vol. 362 no. 3
- 13 – Ghantaji J et al; Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review; Journal of Hospital Infection (2010) 74, 309e318