

NÚMERO: 19/2014
DATA: 19/12/2014
ATUALIZAÇÃO: 24/03/2015

Francisco
Henrique
Moura George

Digitally signed by Francisco
Henrique Moura George
DN: c=PT, o=Ministério da Saúde,
ou=Direção-Geral da Saúde,
cn=Francisco Henrique Moura
George
Date: 2015.03.24 10:12:42 Z

ASSUNTO: Diagnóstico da Infecção por *Clostridium difficile* nos Hospitais, Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados e na Comunidade

PALAVRAS-CHAVE: *Clostridium difficile*, diagnóstico

PARA: Hospitais e outras Unidades de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianas e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

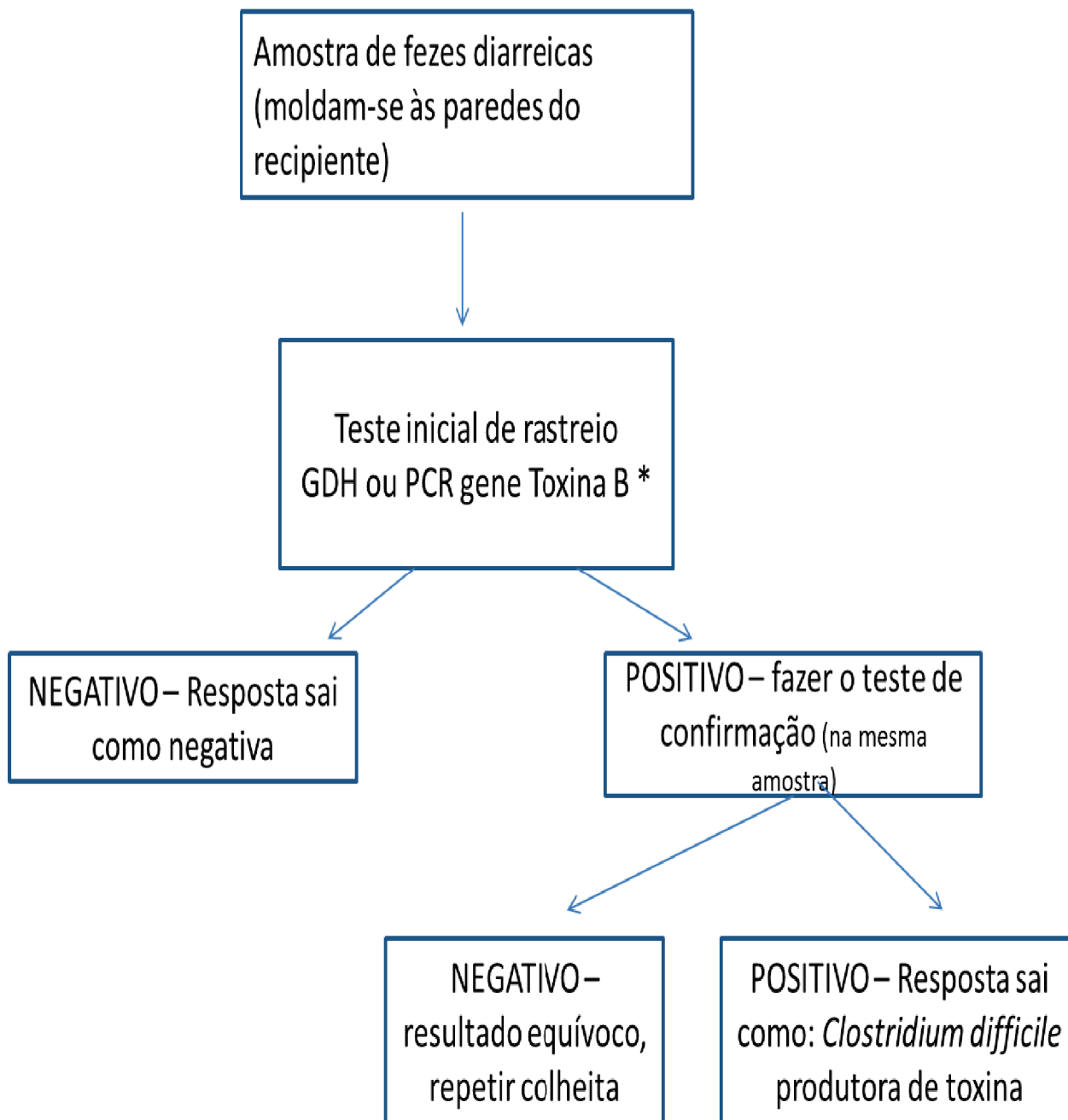
NORMA

1. Nos doentes internados, a requisição de estudo microbiológico de fezes para diagnóstico de infeção por *Clostridium difficile* deve ser efetuada nos doentes com diarreia, internados há mais de 72h, e nos doentes admitidos com diarreia, que não pode ser atribuída de forma clara a uma patologia subjacente (ex: colite inflamatória) ou a uma terapêutica (alimentação entérica, laxantes) ⁽¹⁻⁴⁾ (Categoria IB).
2. Na comunidade, a requisição de estudo microbiológico de fezes para diagnóstico de infeção por *Clostridium difficile* deve ser efetuada em todos os doentes com diarreia, com idade igual ou superior a 65 anos ^(1,3) (Categoria IB).
3. A pesquisa de *Clostridium difficile* deve ser efetuada apenas em amostras diarreicas ⁽¹⁻⁶⁾ (Categoria IB):
 - a) Não devem ser requisitados testes em utentes assintomáticos;
 - b) A colheita de fezes para exame microbiológico para diagnóstico de infeção por *Clostridium difficile* deve ser efetuada, precocemente, após o início da diarreia;
 - c) Na impossibilidade de envio imediato ao laboratório de referência, as amostras diarreicas são conservadas entre 2 a 8°C ^(2,6) até à altura da sua entrega que não deve ultrapassar as 24h/48h;
 - d) No laboratório a amostra deve ser refrigerada caso não possa ser processada dentro de duas horas após a receção;
 - e) As outras causas de diarreia devem ser excluídas antes de se fazer o diagnóstico de infeção por *Clostridium difficile* (Grau de Recomendação II);
 - f) Não devendo os testes ser repetidos por rotina, se o primeiro resultado for negativo e existe uma forte suspeita clínica, deve ser efetuada nova colheita 24 horas depois;

- g) Nos doentes, com identificação prévia de toxina positiva para *Clostridium difficile*, só devem repetir-se os testes se houver suspeita de recidiva e tiverem sido excluídas outras possíveis causas para a diarreia (Categoria IB).
4. Seleção de testes laboratoriais:
- a) Nenhum dos testes disponíveis deve ser usado isoladamente para o diagnóstico de infeção por *Clostridium difficile* ^(4-6; 9) (Categoria IA);
 - b) O teste para pesquisa das toxinas é clinicamente importante porque permite obter resultados rapidamente, mas o seu valor é limitado pela sua reduzida sensibilidade. A pesquisa de toxinas não deve ser usada como único método para diagnóstico da infeção ^(4-6; 9) (Categoria IB);
 - c) Devem ser efetuados pelo menos dois testes conforme proposto pela *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* ⁽⁴⁾ (Categoria IB) (Anexo II).
5. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

6. O algoritmo clínico

Diagnóstico da infeção por *Clostridium difficile*



* Existem atualmente no mercado testes combinados que permitem fazer o rastreio e a confirmação ao mesmo tempo.

7. O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Diagnóstico da infeção por <i>Clostridium difficile</i> nos Hospitais, Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados e na Comunidade"				
Unidade: _____				
Data: ___/___/___		Equipa auditora: _____		
1: Unidades de internamento				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no internamento, a requisição de estudo microbiológico de fezes para diagnóstico de infeção por <i>Clostridium difficile</i> é efetuada no doente com diarreia, internado há mais de 72h, e no doente admitido com diarreia, que não pode ser atribuída de forma clara a uma patologia subjacente (ex: colite inflamatória) ou a uma terapêutica (alimentação entérica, laxantes)				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Comunidade				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na comunidade a requisição de estudo microbiológico de fezes para diagnóstico de infeção por <i>Clostridium difficile</i> é efetuada no doente com diarreia, com idade igual ou superior a 65 anos				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Pesquisa de <i>Clostridium difficile</i>				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a pesquisa de <i>Clostridium difficile</i> é efetuada apenas em amostras diarreicas				
Existe evidência de que não são requisitados testes em utentes assintomáticos				
Existe evidência de que a colheita de fezes para exame microbiológico para diagnóstico de infeção por <i>Clostridium difficile</i> é efetuada, precocemente, após o início da diarreia				
Existe evidência de que outras causas de diarreia são excluídas da pesquisa, antes de se fazer o diagnóstico de infeção por <i>Clostridium difficile</i>				
Existe evidência de que se o primeiro resultado for negativo e existe uma forte suspeita clínica, é efetuada nova amostra 24 horas depois				
Existe evidência de que no doente, com identificação prévia de toxina positiva para <i>Clostridium difficile</i> , só são repetidos os testes se houver suspeita de recidiva e tiverem sido excluídas outras possíveis causas para a diarreia				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Seleção de Testes Laboratoriais				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que nenhum dos testes disponíveis é usado isoladamente para o diagnóstico de infeção por <i>Clostridium difficile</i>				
Existe evidência de que a pesquisa de toxinas não é usada como único método para diagnóstico da infeção				
Existe evidência de que são efetuados pelo menos dois testes conforme proposto pela <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



NORMA |
da Direção-Geral da Saúde

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

8. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão atualizada de 19/12/2014 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.
9. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

A. Na presente Norma foram utilizadas as categorias do CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*)/HICPAC (*Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*) indicativas da força e qualidade da evidência da recomendação:

- 1) Categoria IA: fortemente recomendado para implementação e de grande evidência baseada em estudos experimentais bem conduzidos, clínicos, ou estudos epidemiológicos;
- 2) Categoria IB: fortemente recomendado para implementação, baseada na racionalidade e evidência sugestiva de alguns estudos experimentais, clínicos, ou estudos epidemiológicos;
- 3) Categoria IC: recomendação sugerida por normas ou recomendações de outras federações e associações;
- 4) Categoria II: recomendação sugerida para implementação baseada na clínica sugestiva ou estudos epidemiológicos, ou uma forte fundamentação teórica.

B. Esta norma tem como objetivo promover um diagnóstico laboratorial mais efetivo e consistente a nível nacional a fim de permitir um diagnóstico rápido permitindo a iniciação precoce da terapêutica e a adoção de medidas de prevenção da transmissão cruzada.

C. Colheita, transporte e conservação das amostras de fezes⁽⁴⁻⁶⁾:

- 1) As fezes dos utentes com diarreia devem ser colhidas o mais depressa possível a fim de permitir uma melhor gestão dos recursos de isolamento. Assim, não se recomenda aguardar por três episódios de diarreia antes do pedido de análise porque irá atrasar a confirmação da presença de infeção por *Clostridium difficile*:
 - a) Usar técnica asséptica na colheita (para segurança do profissional);
 - b) Utilizar um contentor limpo e seco que fique bem selado (para impedir fugas) e colocar o mesmo num saco de plástico para transporte;
 - c) No caso do utente acamado, a amostra pode ser colhida para uma arrastadeira limpa e seca e depois transferida para o contentor. A amostra será inapropriada se estiver contaminada com sabão, detergente ou desinfetantes;
 - d) Sempre que possível, colher a amostra antes da administração de antibióticos;
 - e) A amostra deve ter um volume mínimo de 1-2ml;
 - f) Não devem ser colhidas amostras de fezes moldadas. Nas situações de infeção por *Clostridium difficile* "silenciosa" tais como ileus, megacolon tóxico ou colite pseudomembranosa sem diarreia, será necessário recorrer a outros procedimentos diagnósticos tais como colonoscopia, podendo ser necessário referência para a Gastroenterologia. Muito ocasionalmente, é possível que um utente com ileus tenha

fezes moldadas que devem ser testadas para a pesquisa de toxina de *C. difficile*, no entanto o laboratório deve ser avisado desta situação.

- 2) A amostra deve ser transportada e processada com a maior brevidade possível. Sendo a toxina muito instável, degradando-se à temperatura ambiente, o envio tardio poderá dar origem a falsos negativos. Caso se preveja atraso no transporte, a amostra deve ser refrigerada ^(5,6) (2-8°C);
 - 3) No laboratório a amostra deve ser refrigerada caso não possa ser processada dentro de duas horas após a receção ^(5,6);
 - 4) Nas situações de surto e nas formas graves da doença (ileus, colite pseudomembranosa, megacolon) as amostras de fezes devem ser conservadas a -20°C durante 3 meses a fim de possibilitar estudos epidemiológicos mais específicos. Para estudos epidemiológicos em situações de surto devem ser enviadas amostras de fezes de pelo menos dez utentes ^(5,6).
- D. Os métodos para o diagnóstico laboratorial de infeção por *Clostridium difficile* podem ser de 3 tipos: deteção de glutamato-desidrogenase; deteção de toxinas do *Clostridium difficile* e produtos bacterianos (toxinas, glutamato desidrogenase); deteção de genes e cultura do microrganismo ^(4-6,9):
- 1) Deteção de produtos bacterianos:
 - a) Testes de deteção de antígenos: a pesquisa de GDH tem um elevado valor preditivo negativo pelo que é um bom teste de rastreio;
 - b) Testes de pesquisa de toxinas: largamente utilizados até há pouco tempo como método único, são muito específicos mas têm uma baixa sensibilidade, pelo que devem integrar os EIA para toxinas A, B ou A e B. São rápidos, de execução relativamente fácil não tendo todavia a mesma sensibilidade que os restantes métodos;
 - c) Teste de citotoxicidade deteta apenas a toxina B. Trata-se de um método complexo, caro e demorado. Considerado o método padrão, mostrou ser menos sensível que o PCR ou a cultura toxigénica.
 - 2) Testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs): O PCR em tempo real é um teste rápido, sensível e específico e poderá vir a ser utilizado como teste inicial ou de confirmação. Existem outros métodos (LAMP – amplificação térmica) ainda não comercializados em Portugal. Podem identificar genes das toxinas, gene do GDH ou o 16S RNA. No nosso país é utilizado o teste que pesquisa genes de toxinas. Nos EUA, na atualidade, surgem propostas de se fazer o PCR como método único, argumentando com a rapidez. Contudo, este método não identifica a produção ativa de toxina e, por outro lado, não está disponível em muitos dos laboratórios do país;
 - 3) Exame cultural de fezes: apesar de não ser prático pelos recursos exigíveis e pela demora na obtenção de resultados, a sensibilidade e especificidade do exame bacteriológico convencional e comprovação por isolamento de estirpe toxigénica de *C. difficile* (cultura toxigénica), permite a sua utilização como padrão para comparação de resultados com outros testes. A cultura de fezes confirma a presença de *Clostridium difficile* mas como avalia a produção de toxina *in vitro*, não

garante tratar-se de uma estirpe que esteja a produzir toxina *in vivo*. É contudo essencial para estudos epidemiológicos, como por exemplo, em situações de surto;

- 4) O diagnóstico precoce é essencial para prevenção e controlo da infeção nas unidades de cuidados de saúde. Em situações de suspeita de infeção por *Clostridium difficile*, o início de medidas de prevenção e controlo da transmissão cruzada desta infeção e de tratamento dirigido não devem ser adiados até conhecimento do resultado dos testes laboratoriais. A seleção dos testes deve ter em conta o tempo de resposta. É importante que o teste esteja disponível durante as 24 horas do dia e durante o fim de semana.

Fundamentação

- A. A incidência e a severidade da Infeção por *Clostridium difficile* têm vindo a aumentar nos últimos anos. O diagnóstico é baseado numa combinação de sinais e sintomas e confirmado pela evidência laboratorial da presença duma estirpe produtora de toxinas ⁽¹⁻⁴⁾.
- B. As grandes diferenças nas taxas de infeção reportadas nos diversos países europeus têm sido atribuídas a diferenças no grau de suspeição e consequente frequência de requisição de exames laboratoriais confirmatórios, variabilidade na capacidade laboratorial para seleção dos métodos mais adequados, a disponibilidades dos testes nos períodos noturnos e ao fim de semana e a consequente rapidez de resposta ^(4, 8, 9).
- C. No recente inquérito realizado pelo PPCIRA junto dos laboratórios hospitalares, verifica-se que em cerca de metade dos hospitais, a pesquisa para *Clostridium difficile* é efetuada apenas quando solicitada pelo médico assistente. Por outro lado, um número apreciável de laboratórios utiliza apenas um teste diagnóstico e, em muitos deles, o teste não está disponível no período noturno e no fim de semana (dados não publicados). Um diagnóstico rápido e rigoroso é essencial.
- D. A seleção dos métodos laboratoriais tem repercussão na decisão clínica de tratamento, na utilização dos recursos laboratoriais, nas práticas de controlo de infeção e na vigilância epidemiológica da infeção (cálculo das taxas) ⁽⁷⁻⁹⁾.

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários, nos cuidados hospitalares e nas unidades de internamento de cuidados continuados integrados e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos

agrupamentos de centros de saúde, das direções clínicas dos hospitais e dos diretores das unidades de internamento de cuidados continuados integrados.

D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:

- 1) N.º de testes requisitados para diagnóstico de infeção por *C. difficile* no total de coproculturas requisitadas em amostras diarreicas;
- 2) N.º de testes requisitados para diagnóstico de infeção por *C. difficile* em fezes não diarreicas no total de testes requisitados;
- 3) N.º de testes positivos por mil dias de internamento.

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Elaine Pina, António Sousa Uva (coordenação científica), Goreti Silva, Luís Marques Lito e Mónica Oleastro.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação Executiva

Na elaboração da presente Norma a coordenação executiva foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida, do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas Clínicas emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos

Siglas/Acrónimos	Designação
EIA	Teste imunoenzimático
GDH	Glutamato desidrogenase
LAMP	NAAT com amplificação isotérmica
NAAT	Amplificação de Ácidos Nucleicos
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PPCIRA	Programa de prevenção e controlo das infeções e resistências aos antimicrobianos

Referências Bibliográficas

1. *Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2012 Update by the SHEA and IDSA.* Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5)
2. Dubberke ER, Carling P et al. *Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update.* Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35: 628-645
3. Department of Health, Health Protection Agency. *Clostridium difficile infection: How to deal with the problem.* 2009
4. Debast MP et al. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI)* publicado online em 27.09.2013 doi.10.1111.1469-0691.12418
5. UK Standards for Microbiology Investigations. *Processing of faeces for Clostridium difficile.* Bacteriology | B 10 | Issue nº: 1.4 | Issue date: 29.03.12. Standards Unit, Microbiology Division, HPA
6. Scottish Microbiology & Virology Network, Scottish *C. difficile Reference Service and Health Protection Scotland. Recommended protocol or testing for Clostridium difficile and subsequent culture.* Health Protection Scotland 2012
7. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). *Guide to Preventing Clostridium difficile infections.* Washington, DC: APIC; 2013. <http://apic.org/Resource/EliminationGuideForm/59397fc6-3f90-43d1-9325-e8be75d86888/File/2013CDiffFinal.pdf> Acedido em 3 de Fevereiro 2014-02-05
8. Plance TD et al. *Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C difficile infection* 2013. Lancet Infectious Diseases 13: 936-945
9. Surawicz MC et al. *Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile infections.* 2013. The American Journal of Gastroenterology 108: 478-498



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



NORMA |
da Direção-Geral da Saúde

10. Centers for Disease Control and Prevention. *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Updating the Guideline Methodology of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. Available from http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/2009-10-29HICPAC_guidelineMethodsFINAL.pdf

ANEXOS

Anexo I - Comparação dos diferentes testes laboratoriais para diagnóstico de ICD

Teste	Vantagens	Desvantagens
Teste Imunoenzimático para toxinas	Barato Rápido	Baixa sensibilidade Alta/moderada especificidade
Glutamato desidrogenase	Barato Rápido Boa sensibilidade Bom Valor Preditivo Negativo	Baixa especificidade Requer teste adicional para deteção de toxina livre
Cultura toxigénica (citotóxica) anaeróbica	Excelente sensibilidade Boa especificidade	Requer teste adicional para deteção de toxina livre Resultado demora 3/4 dias Requer capacidade para estudo de anaeróbios
Amplificação de Ácidos Nucleicos (PCR)	Rápido Excelente sensibilidade Excelente especificidade Rápido	Caro Requer teste adicional para deteção de toxina livre
Citotoxicidade celular	Boa sensibilidade	Resultado demora 2 dias Requer capacidade para cultura de tecidos