

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/02/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA CAMPUS
DE BOTUCATU

Ocorrência de *Clostridioides difficile* em bezerros:
caracterização fenotípica e genotípica dos isolados
toxigênicos

FABRÍCIO MOREIRA CERRI

Botucatu, São Paulo
Fevereiro de 2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA CAMPUS
DE BOTUCATU

Ocorrência de *Clostridioides difficile* em bezerros:
caracterização fenotípica e genotípica dos isolados
toxigênicos

FABRÍCIO MOREIRA CERRI

Dissertação apresentada junto ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Secorun Borges

Botucatu, São Paulo
Fevereiro de 2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Cerri, Fabrício Moreira.

Ocorrência de *Clostridioides difficile* em bezerros :
caracterização fenotípica e genotípica dos isolados
toxigênicos / Fabrício Moreira Cerri. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia

Orientador: Alexandre Secorun Borges

Capes: 50501062

1. Bezerros. 2. Diarréia em bezerro. 3. Tipagem de
Sequências Multilocus. 4. *Clostridioides difficile*.

Palavras-chave: Bezerros; Diarréia; MLST; RT 126; ST35.

Nome do autor: Fabrício Moreira Cerri

Título: Ocorrência de *Clostridioides difficile* em bezerros: caracterização fenotípica e genotípica dos isolados toxigênicos.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Secorun Borges

Orientador

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof^a. Dr^a. João Pessoa de Araújo Júnior

Membro da banca

Instituto de Biociências de Botucatu

DCBQ – IBB-UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Rodrigo Otávio Silveira Silva

Membro da Banca

Departamento de Medicina Veterinária Preventiva

DMVP – EV- UFMG – Belo Horizonte

Data da defesa: 05 de fevereiro de 2024

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer avós paternos (Pedro Cerri e Aparecida Ferreira Cerri), avós maternos (Marcílio Moreira Gomes e Dirce da Silva Moreira Gomes), meus pais (Elder Juliano Cerri e Flávia Augusta Moreira Gomes) e meus irmãos (Eduarda Moreira Cerri e Enzo Moreira Cerri) meus grandes incentivadores e apoiadores em todas as jornadas.

A Minha namorada e companheira Roberta Martins Basso, por toda a jornada que construímos até o momento e por estar sempre comigo tornando os momentos difíceis mais fáceis. E ao seu avô Roberto Martins Brizolara com que posso conviver.

Ao meu orientador Professor Alexandre Secorun Borges por todos os ensinamentos fornecidos e pelas oportunidades dadas nestes anos em Botucatu.

Ao Professore Rogério Martins Amorim por compor a banca do exame de qualificação. A professora Eliane de Oliveira Ferreira por abrir as portas do laboratório de Biologia de Anaeróbios, por toda a receptividade e por participar da banca de qualificação.

Ao professor Márcio Garcia Ribeiro e ao técnico de laboratório Fernando José Paganini Liston pelo período em que estive no Laboratório de microbiologia da FMVZ/Unesp.

Ao professor Rodrigo Otávio Silveira da Silva e aos colegas da pós-graduação da UFMG pelos ensinamentos sobre o cultivo de *C. difficile* no período em que estive lá. E por toda colaboração na elaboração do artigo científico e por compor a banca de defesa.

Ao Professor João Pessoa Araújo Júnior por todo auxílio fornecido durante a realização de todos os procedimentos experimentais, desde cultivo até a realização do sequenciamento de genoma completo. Da mesma forma, agradeço também por compor a banca de defesa.

Agradeço também aos professores Wanderson Pereira Biscola e José Paes de Oliveira Filho pelo auxílio durante as etapas experimentais, confecção do manuscrito e composição da banca.

A todos os colegas e amigos que auxiliaram nas coletas (Marco Antônio Simão, Lukas Albertino Garrido, Lídia Maria dos Santos Sperandio, Heitor Cestari e Glauder Rocha Lago).

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo fornecimento da Bolsa de mestrado (processo 2022/00708-2), utilização de recursos da reserva técnica para realizar treinamentos e participação em eventos científicos. Não poderia deixar de agradecer a liberação para ministrar aulas durante o mestrado (solicitação para Exercer Atividades SM002 e 003 do respectivo processo).

A Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ-Unesp) e ao programa de pós-graduação em Medicina Veterinária (POSVET) pelo auxílio prestado durante o curso de mestrado com a liberação de recursos auxiliares em publicações paralelas. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Enfim agradeço a todos que colaboraram para que fosse possível realizar este trabalho científico. Sem a colaboração mútua não seria possível a realização deste estudo.

A vocês o meu muito obrigado.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Estudos epidemiológicos sobre a ocorrência de <i>Clostridioides difficile</i> em bezerros.....	29
Table Suppl 1 - Epidemiological data of the properties (n=20) included in the current study.....	86
Table 1. Epidemiological data and determination of toxin genes of 17 <i>C. difficile</i> strains found in nursing calves.....	88
Table 2. Antimicrobial Susceptibility Test and Motility of Toxigenic <i>C. difficile</i> Strains (n=17) Isolated from Nursing Calves.....	89

Lista de figuras

Figura 1: <i>Locus</i> de patogenicidade (<i>PaLoc</i>) do <i>C. difficile</i> com diferentes perfis diferentes de toxigenicidade.....	19
Figura 2: Estágios de formação do esporo do <i>Clostridioides difficile</i> . Os pontos de interrogação indicam mecanismos sugestivos, mas não confirmados.....	21
Figura 3: Formação de biofilme de <i>C. difficile</i>	24
Figure 1 - Map of São Paulo state by macroregion - Brazil, describing the regions where fecal samples were collected from nursing calves.....	84
Figure 2 (supplementary) - Calves collected in the current study, A: Property 19, B: Property 13; C: Property 5; D: Property 6; E: Property 15. F: Calf from farm 13 voluntarily ingesting soil (ground).....	85

Lista de Abreviações

cbpA – gene da proteína de ligação a carboidratos.
 CDI – infecção causada pelo *Clostridioides difficile*.
 CDT – toxina não binária produzida pelo *Clostridioides difficile*.
cdtA – gene da toxina binária A.
cdtB – gene da toxina binária B.
cwp2 – gene da proteína de ligação a parede celular.
cwp66 – gene da proteína de superfície celular.
cwp84 – gene da cisteína protease.
ermB – gene de resistência a clindamicina.
fbpA – gene da fibronectina.
fliA – gene do complexo sigma.
fliC – gene da proteína flagelar.
fliC – gene da proteína flagelar.
fliD – gene da estrutura cristalina flagelar.
fliD – gene de proteína da estrutura cristalina flagelar.
groEL – gene da proteína de choque térmico.
mdtD – gene da proteína de resistência múltiplas drogas.
Mecl – gene da proteína reguladora de resistência a múltiplas drogas.
msrD – gene de resistência a macrolídeos.
NimB – gene da proteína de resistência à vancomicina.
PaLoc – locus de patogenicidade.
pilA1 – gene do complexo sigma.
 PMC – do inglês pseudomembranous enterocolitis.
qnr – gene de proteína resistente a quinolonas.
secA – gene da subunidade da proteína translocase.
slpA – gene percussor de proteínas da camada S.
 SNA – sistema nervoso autônomo
Spo0A – gene da proteína A do estágio 0 de esporulação.
tcdA – gene da toxina A.
 TcdA – toxina A produzida pelo *Clostridioides difficile*.
tcdB – gene da toxina B.
 TcdB – toxina B produzida pelo *Clostridioides difficile*.
tetO – proteína de proteção ribossômica resistente a tetraciclina.

tetW – gene da proteína de resistência a tetraciclina.

TPC - tempo de preenchimento capilar.

VanA – gene de proteínas resistente à vancomicina.

VanW – gene de proteínas resistente à vancomicina.

zmp1 – gene da metaloprotease.

Sumário

Página

Capítulo 1	14
Introdução.....	15
Revisão de literatura.....	17
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> – História.....	18
<i>Clostridioides difficile</i> – Agente, esporulação e patogenia.....	18
<i>Clostridioides difficile</i> – Toxinas e fatores de virulência.....	22
<i>Clostridioides difficile</i> em animais.....	24
<i>Clostridioides difficile</i> em suínos.....	25
<i>Clostridioides difficile</i> em equinos.....	26
<i>Clostridioides difficile</i> em bezerros.....	27
<i>Clostridioides difficile</i> em animais de companhia.....	31
<i>Clostridioides difficile</i> em animais selvagens.....	31
<i>Clostridioides difficile</i> em seres humanos.....	32
<i>Clostridioides difficile</i> – diagnóstico.....	34
Referências.....	36
Objetivo específico.....	61
Objetivos gerais.....	61
Capítulo 2	62
Occurrence of <i>Clostridioides difficile</i> in calves.....	63
Capítulo 3.....	81
Considerações finais.....	90

CERRI, F.M. **Ocorrência de *Clostridioides difficile* em bezerros: caracterização fenotípica e genotípica dos isolados toxigênicos** - 2024. 90p. Exame geral de qualificação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp).

RESUMO

O *Clostridioides difficile* é uma das principais causas de diarreia em seres humanos e em animais. A participação deste agente como causador de diarreia neonatal bovina não é completamente elucidada. O objetivo do presente estudo foi determinar a ocorrência de *C. difficile* em bezerros. Para isso, colheram-se amostras (n=300) de fezes de bezerros em fase de amamentação (diarreicos n=78 e não diarreicos =222), provenientes de vinte propriedades diferentes. Estas foram cultivadas em condições de anaerobiose (10% CO₂, 5% H₂ e 85% N₂), as colônias foram consideradas positivas de acordo com as características morfológicas. Realizou-se a extração de DNA e a PCR multiplex para detecção dos genes *16S RNA*, *tcdA*, *tcdB*, *cdtA* e *cdtB*. As amostras toxigênicas foram submetidas à ribotipagem e ao teste de susceptibilidade a antimicrobianos. Cinco amostras foram selecionadas para realização do sequenciamento do genoma completo para determinação da MLST (tipo de sequência/clado) e dos genes de resistência a antimicrobianos. O *C. difficile* foi isolado em 29,33% (88/300) dos animais, sendo 80,7% (71/88) de cepas não toxigênicas e 19,3% (17/88) de cepas toxigênicas (A⁺B⁺ cdtA/B⁻ e A⁺B⁺ cdtA/B⁺). Os ribotipos (RT) identificados foram 046 (13/17- 76,47%) e 126 (4/17 – 23,53%). Em relação à cgMLST, as cepas selecionadas pertencentes ao RT046 (bezerros 38,182 e 243) foram classificadas como ST35 (clado 1), e RT126 (bezerros 40 e 49) como ST11 (clado 5). O perfil de resistência a antimicrobianos observado foi: vancomicina 0%, metronidazol 0%, rifamicina 52,9%, moxifloxacino 70,60%, tetraciclina 76,47% e eritromicina 100%. Não foram observadas correlações estatísticas entre os dados epidemiológicos e o isolamento do *C. difficile*. Os bezerros são fonte de cepas toxigênicas com perfil de multirresistência a antimicrobianos observado em seres humanos e outros animais.

Palavras-chave: bezerros, diarreia, RT126, ST35, MLST.

CERRI, F.M. ***Clostridioides difficile* in Calves**. 2024. 90 p. General Qualification Examination (Master's Thesis) – Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science (FMVZ), Botucatu Campus, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp).

Abstract

The objective of the present study was to determine the occurrence of *C. difficile* in calves. For this purpose, samples (n=300) of feces from nursing calves (diarrheic n=78 and non-diarrheic calves =222) were collected from twenty different properties. These samples were cultivated under anaerobic conditions (10% CO₂, 5% H₂, and 85% N₂), colonies were considered positive based on morphological characteristics. DNA extraction and multiplex PCR were performed to detect genes *16S RNA*, *tcdA*, *tcdB*, *cdtA*, and *cdtB*. Toxigenic samples underwent ribotyping and antimicrobial susceptibility testing. Five samples were selected for whole-genome sequencing to determine cgMLST (sequence type/clade) and antimicrobial resistance genes. *C. difficile* was isolated in 29.33% (88/300) of the animals, with 80.7% (71/88) being non-toxigenic strains and 19.3% (17/88) toxigenic strains (A⁺B⁺ cdtA/B⁻ and A⁺B⁺ cdtA/B⁺). The identified ribotypes (RT) were 046 (13/17 - 76.47%) and 126 (4/17 – 23.53%). Regarding cgMLST, selected strains belonging to RT046 (calves 38, 182, and 243) were classified as ST35 (clade 1), and RT126 (calves 40 and 49) as ST11 (clade 5). The observed antimicrobial resistance profile was vancomycin 0/17 (0%), metronidazole 0/17 (0%), erythromycin 17/17 (100%), moxifloxacin 12/17 (70.60%), rifampicin 9/1 (52.9%), and tetracycline (13/17 - 76.47%). Most toxigenic strains (16/17 – 97.41%) were classified as multidrug-resistant to the tested antimicrobials. *C. difficile* can be isolated in the feces of nursing calves. No statistical correlations were observed between epidemiological data and *C. difficile* isolation. Calves are a source of toxigenic strains with a multidrug-resistant profile observed in humans and other animals.

Keywords: cattle, diarrhea, RT126, ST35, MLST.

Introdução

Clostridioides difficile (*C. difficile*) é uma bactéria anaeróbica, flagelada, capaz de esporulação. Em sua forma vegetativa, é descrita como bacilos gram-positivos. Sua primeira identificação ocorreu em 1935, quando Hall e O'Toole, no estado do Colorado, EUA. Neste momento realizou-se o isolamento em fezes de neonatos e a classificaram como *Bacillus difficilis* em função de suas características. O termo "*difficilis*" foi aplicado devido às dificuldades encontradas no isolamento por métodos tradicionais (HALL; O'TOOLE, 1935). Posteriormente, em 1938, o agente foi reclassificado, e incluído ao gênero *Clostridium* (PREVOT, 1938).

Sua importância está associada ao desenvolvimento de alterações entéricas em seres humanos e animais (CZEPIEL et al. 2019; WEESE 2020). É a principal causa de diarreia associada ao uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados. Estes quadros são denominados como infecção causada pelo *C. difficile* (CDI) (MASLENNIKOV et al. 2022). Apesar da sua epidemiologia tradicional, a CDI foi descrita em pacientes jovens, sem histórico prévio de hospitalização ou tratamento com antimicrobianos (ANJEWIERDNEN et al. 2020).

A CDI se desenvolve predominantemente pela via fecal-oral, iniciada com a ingestão de esporos. Os quais estão disseminados no ambiente, devido a eliminação por animais e seres humanos. No intestino ocorre a germinação do *C. difficile* em resposta a presença de sais biliares (taurina e glicina) e desenvolvimento de disbiose intestinal (SORG; SONESHEIN, 2008). Em condições favoráveis (anaerobiose e presença de nutrientes) ocorre a sua germinação.

Em situações normais *C. difficile* não é capaz de aderir-se a mucosa intestinal e proliferar-se de maneira acentuada devido a microbiota intestinal estabelecida (ZHU et al. 2018). Desta forma, a disbiose é necessária para o desenvolvimento da CDI e disseminação do *C. difficile* (BÅVERUD et al. 2002). A resposta inflamatória é o segundo ponto crucial para o aparecimento desta síndrome (PENICHE et al. 2013). Os hospedeiros respondem de maneira

diferente aos estímulos oriundos das toxinas clostridiais (TENG et al. 2018; WEESE, 2020).

As cepas toxigênicas de *C. difficile* produzem duas toxinas: a toxina A – TcdA (enterotoxina) e toxina B -TcdB (citotoxina) que causam lesões no epitélio intestinal e hipersecreção de mediadores inflamatórios (LYERLY et al. 1988). Os sinais clínicos da CDI podem variar de enterite pseudomembranosa a colite hemorrágica em função da necrose dos enterócitos (SLOVIS, 2009). Algumas cepas são capazes de produzir uma terceira toxina, conhecida como não binária (CDT), a sua participação na CDI ainda não é completamente elucidada (PENICHE et al. 2013).

A partir de 1978, diversos estudos focaram no isolamento e caracterização do *C. difficile* em diversas espécies de animais. A incidência deste agente foi observada em potros (JONES et al. 1989), gatos (WEBER et al. 1989), cães (RILEY et al. 1991), suínos (MARTIROSSIAN et al. 1992) e avestruzes em cativeiro (FRAZIER et al. 1993). Estes estudos tiveram por objetivo determinar a ocorrência deste patógeno nestas espécies.

O diagnóstico da CDI é baseado no isolamento e detecção das toxinas (TcdA, TcdB e CDT) associado a presença de fatores epidemiológicos e sinais clínicos compatíveis (DELMEÉ, 2001; CARVALHO et al. 2022). O isolamento clássico é realizado por meio de cultivos seletivos e manutenção da condição de anaerobiose (WHITTIER et al. 1993; LYERLY et al. 1998). As cepas toxigênicas são diferenciadas por meio da identificação das toxinas “*in vitro*” ou de seus genes por meio de técnicas de biologia molecular aplicada (KATO et al. 1991; ZIMMEL, 2008).

Em seres humanos, a CDI é uma das causas mais importantes de infecção hospitalar associada à administração de antimicrobianos, em especial as fluorquinolonas (MARTIN et al. 2016; LIM et al. 2020). Após a sua germinação, ocorre a produção de suas toxinas. A TcdA causa a quebra das junções a TcdB atua sobre o citoesqueleto resultando na sua desorganização (LIM et al. 2020). As ações de ambas as toxinas causam a secreção de mediadores inflamatórios no lúmen intestinal e modulam o sistema nervoso autônomo (SNA) (PENICHE et al. 2013; HRYCKOWIAN et al. 2017).

Consequentemente existe intensa migração leucocitária para a mucosa intestinal, que resulta na formação da pseudomembrana, típica da CDI (HOOKMAN et al. 2009).

É possível estabelecer que algumas cepas de *C. difficile* são mais comuns em seres humanos e outras em animais (ZHU et al. 2018; CZEPIEL et al. 2022). A identificação de cepas semelhantes em seres humanos e animais iniciou a discussão sobre possível disseminação recíproca com compartilhamento de cepas (MULLIGAN, 1984; KEESSEN et al. 2013; LOO et al. 2016; HAIN-SAUNDERS et al. 2023). Apesar disso, a presença do patógenos nas fezes não está diretamente ligada a manifestação clínica da doença (JARDINE et al. 2013; RODRIGUEZ et al. 2016).

Os casos de CDI em humanos aumentaram substancialmente na última década. Acredita-se que os animais tenham importância epidemiológica na transmissão da doença. De forma que a CDI começa a ser analisada pela perspectiva da saúde única (HENSGENS et al. 2012; SQUIREAND-RILEY, 2013).

Referências

- ABDEL-GIL, M.Y.; THOMAS, P.; SCHMOOCK, G.; EL-AZM, K.A.; WIELER, L.H.; NEUBAUER, H.; SEYBOLDT, C. Presence of *Clostridium difficile* in poultry and poultry meat in Egypt. *Anaerobe*, v.51, n.1, p.21-25, 2018.
- AKTORIES, K.; SCHWAN, C.; JANK, T. *Clostridium difficile* toxin biology. *Annual Review of Microbiology*, v.71, n.1, p.281–307, 2017.
- ALVES, F.; NUNES, A.; CASTRO, R.; SEQUEIRA, A.; MOREIRA, O.; MATIAS R.; RODRIGUES, J.C.; SILVEIRA, L.; GOMES, J.P.; OLEASTRO, M. Assessment of the Transmission Dynamics of *Clostridioides difficile* in a Farm Environment Reveals the Presence of a New Toxigenic Strain Connected to Swine Production. *Frontiers in Microbiology*, v.14, n.13, p.1-14, 2022.
- ANDERSON C.E.; HAULENA, M.; ZABEK, E.; HABING, G.; RAVERTY, S. Clinical and epidemiologic considerations of *Clostridium difficile* in harbor seals (*Phoca vitulina*) at a marine mammal rehabilitation center. *Journal of Zoo and Wildlife medicine*, v.42, n.2, p.191-197, 2015.
- ANDINO-MOLINA, M.; BARQUERO-CALVO, E.; SEYBOLDT, C.; SCHMOOCK, G.; NEUBAUER, H.; TZOC, E.; RODRIGUES, C.; GOMEZ, C.Q. Multidrug-resistant *Clostridium difficile* ribotypes 078 and 014/5-FLI01 in piglets from Costa Rica. *Anaerobe*, v.55, n.1, p.78-82, 2019.
- ANDRÉS-LASHERAS, S.; MARTÍN-BURRIEL, I.; MAINAR-JAIME, R.C.; MORALES, M.; KUIJPER, E.; BLANCO, J.L.; CHIRINO-TREJO, M.; BOLEA, R. Preliminary studies on isolates of *Clostridium difficile* from dogs and exotic pets. *BMC Veterinary Research*, v.14, n.77, p.1-5, 2018.
- ANJEWIERDEN, S.; HAN, Z.; BROWN, A.M.; DONSKEY, C.J.; DESHPANDE, A. Risk factors for *Clostridioides difficile* colonization among hospitalized adults: A meta-analysis and systematic review. *Infection Control Hospitalization Epidemiology*, v.42, n.5, p.565-572, 2021.
- ARROYO, L.G.; COSTA, M.C.; GUEST, B.B.; PLATTNER, B.L.; LILLIE, B.N.; WEESE, J.S.; Duodenitis-Proximal Jejunitis in Horses After Experimental

Administration of *Clostridium difficile* Toxins. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.31, n.1, p.158-163, 2016.

ARROYO, L.G.; KRUTH, S.A.; WILLEY, B.M. et al. PCR ribotyping of *Clostridium difficile* isolates originating from human and animal sources. *Journal Medicine Microbiology* v.54, p.163-166, 2005.

ARROYO, L.G.; STÄMPFLI, H.R.; WEESE, J.C.; Potential role of *Clostridium difficile* as a cause of duodenitis-proximal jejunitis in horses. *Journal of Medical Microbiology*, v.5, n. 55, p.605-608, 2006.

AWAD, M.M.; JOHANESEN, A.; CARTER, G.P.; ROSE, E.; LYRAS, D. *Clostridium difficile* virulence factors: Insights into an anaerobic spore-forming pathogen. *Gut Microbes*, v.5, n.5, p.579–593, 2014.

BANDELJ P.; TRILAR, T.; BLAGUS, R.; OCEPEK, M.; ROUSSEAU, J.; WEESE, J.C.; VENGUST, M. Prevalence and molecular characterization of *Clostridium difficile* isolated from European Barn Swallows (*Hirundo rustica*) during migration. *BMC Veterinary Research*, v.40, n.10, p.1-4, 2014.

BANDELJ, P.; HARMANUS, C.; BLAGUS, R.; COTMAN, M.; KUIJPER, E.J.; OCEPEK, M.; VENGUST, M. Quantification of *Clostridioides (Clostridium) difficile* in feces of calves of different age and determination of predominant *Clostridioides difficile* ribotype 033 relatedness and transmission between family dairy farms using multilocus variable-number tandem-repeat analysis. *BMC Veterinary Research*, v.1, n.14, p.298-306, 2018.

BANDELJ, P.; KNAPIČ, T.; ROUSSEAU, J.; PODGORELEC, M.; PRESETNIK, P.; VENGUST, M.; WEESE, J.S. *Clostridioides difficile* in bat guano. *Comparative Immunology Microbiology Infection Diseases*, v.65, n.1, p.144-147, 2019.

BARKETI-KLAI, A.; MONOT, M.; HOYS, S.; BORDES, S.L.; KUENE, S.A.; MINTO, N.; COLLIGNON, A.; DUPUY, B.; KANSUN, I The flagellin FlhC of *Clostridium difficile* is responsible for pleiotropic gene regulation during in vivo infection. *PLoS ONE*, v.9, n.5, p.96876, 2014.

BARTLETT, J.G. *Clostridium difficile*: History of Its Role as an Enteric Pathogen and the Current State of Knowledge About the Organism. *Clinical Infectious Diseases*, v.18, sup.4, p.262-272, 1994.

BARTLETT, J.G. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Annals of Internal Medicine*, v.145, n.21, p.758-764, 2006.

BÅVERUD, V. *Clostridium difficile* diarrhea: infection control in horses. *Veterinary Clinic of the North America: Equine Practice*, v.20, p.615-630, 2014.

BAVERUD, V. *Clostridium difficile* infections in animals with special reference to the horse. A review. *Veterinary Qartely*, v.24, n.4, p.203-219, 2002.

BERRY, A. P.; LEVETT, P. N. Chronic diarrhea in dogs associated with *Clostridium difficile* infection. *The Veterinary Record*, v.118, n.4, p.102–3, 25, 1986.

BLASI, F.; LOVITO, C.; ALBINI, E.; BANO, L.; DALMONTE, G.; DRIGO, I.; MARESCA, C.; MASSACCO, F.R.; ORSINI, S.; PRIMAVILLA, S.; SCOCCI, E.; TOFANI, S.; FORTE, C.; MAGISTRALI, C.H. *Clostridioides difficile* in Calves in Central Italy: Prevalence, Molecular Typing, Antimicrobial Susceptibility and Association with Antibiotic Administration. *Animals*, v.11, n.2, p.1-15, 2021.

BONDO, K.J.; PÉROLA, D.L.; REID-SMITH, R.J.; PARMELEY, E.J.; WEESE, J.S.; ROUSSEAU, J.; TABOADA, E.; MUTSCHALL, S.; JARDINE, C.M. *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, and anti-microbial resistant *Escherichia coli* in the faeces of sympatric meso-mammals in southern Ontario, Canada. *Zoonoses and Public Health*, v.66, n.4, p.406-416, 2019.

BRAGA, D.S.; OLIVEIRA, D.F.; LOURANÇO, N.V.; CARVALHO, G.M.; REZENDE, V.M.L.R.; LOURENÇO, T.V.; SILVA, R.O.S.; KUIJPER, E.J.; VILELA, E.G. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infection in a quaternary referral university hospital in Brazil. *Anaerobe*, v.79, n.2, p.1-3, 2023.

BREITFELD, D.M.; RATHMANN, C.; RIEDEL, T.; JUST, I.; GERHARD, R.; OVERMANN, J.; BRUSER, T. Evidence for an Adaptation of a Phage-Derived

Holin/Endolysin System to Toxin Transport in *Clostridioides difficile*. *Frontiers in Microbiology*, v.9, n.1, p.2446-2459, 2018.

BRITTON, R. A.; YOUNG, V. B. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*, v.146, n.6, p.547–553, 2014.

BUDDLE, J.E.; FAGAN R.P. Pathogenicity and virulence of *Clostridioides difficile*. *Virulence*, v.14, n.1, p.1-25, 2023.

BUSCH, K.; SUCHODOLSKI, J.S.; KUHNER, K.A.; MINAMOTO, Y.; MULLER, R.S.; HARTMANN, K.; UNTERER, S. *Clostridium perfringens* enterotoxin and *Clostridium difficile* toxin A/B do not play a role in acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dog. *Veterinary Records*, v.173, n.253, p.1-5, 2015.

CARVALHO, G.M.; RAMOS, C.P.; LOBATO, F.C.F.; GUEDES, R.M.C.; GIARETTA, P.R.; SILVA, R.O.S. Laboratory diagnosis of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in domestic animals: A short review. *Anaerobe*, v.75, n.1, p.1-5, 2022.

CARVALHO, G.M.; SILVA, B.A.; XAVIER, R.G.C.; ZANON, I.P.; VILELA, E.G., NICOLINO, R.M.; TAVARES, G.C.; SILVA, R.O.S. Evaluation of disk diffusion method for testing the rifampicin, erythromycin, and tetracycline susceptibility of *Clostridioides (prev. Clostridium) difficile*. *Anaerobe*, v. 80, n. 4, p. 1-10, 2023.

CAVE, N.J.; MARKS, S.L.; KASS, P.H.; MELLI, A.C.; BROPHY, M.A. Evaluation of a routine diagnostic fecal panel for dogs with diarrhea. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.221, n.1, p.52-59, 2002.

CHANDRASEKARAN, R.; LACY, D.B. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. The role of toxin in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiology Review*, v.41, n.6, p.723-750, 2017.

CHAVES-OLARTE, E.; FREER, P.L.; NORLIN, T.; WEIDMANN, M.; STREIBER, C.V.; THELESTAM, M. A novel cytotoxin from *Clostridium difficile* serogroup F is a functional hybrid between two other large clostridial cytotoxins. *The Journal of Biological Chemistry*, v.16, n.274, p.11046-11052, 1999.

CLOOTEN, J.; KRUTH, S.; ARROYO, L.; WEESE, J.S. Prevalence and risk factors for *Clostridium difficile* colonization in dogs and cats hospitalized in an intensive care unit. *Veterinary Microbiology*, v.129, n.2, p.209-214, 2008.

COLLEEN, K.; FISCHER, M.; ALLEGRETTI, J.; LaPLANTE, L.; STEWART, D.; LIMKETKAI, N.B.; STOLLMAN, N.H. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *The American Journal of Gastroenterology*, v.116, n.6, p.1124-11-47, 2021.

CROBACH, M.J.; VERNON, J.J.; LOO, V.G.; KONG, L.Y.; PÉCHINÉ, S.; WILCOX, M.H.; KUIJPER, E.J. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clinical Microbiology Reveviw*, v.31, n.2, p.1-87, 2018.

CZEPIEL, J.; DRÓZDZ, M.; PITUCH, H.; KUIJPER, E.J.; PERUCKI, W.; MIELIMONKA, A.; GOLDMAN, S.; WULTÁNSKA, D.; GARLICKI, A.; BIESIADA, G. *Clostridium difficile* infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infections diseases*, v.38, n.7, p.1211-1221, 2019.

DABARD, J.; DUBOS, F.; MARTINET, L.; DUCLUZEAU, R. Experimental reproduction of neonatal diarrhea in young gnotobiotic hares simultaneously associated with *Clostridium difficile* and other *Clostridium* strains. *Infection and Immunity*, v.24, n.1, p.7–11, 1979.

DEAKIN, L.J.; CLARE, S.; FAGAN, R.P.; DAWSON, L.F.; PICKARD, D.J.; WEST, M.R.; WREN, B.W.; FAIRWEATHER, N.F.F.; DOUGAN, F.; LAWLEY, T.D. The *Clostridium difficile* *spo0A* Gene Is a Persistence and Transmission Factor. *Infection and Immunity*, v.80, n.8, p. 2704-2701, 2012.

DELMÈE, M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clinical Microbiology Infecections*, v.7, n.8, p.411-416, 2001.

DESAI, K.; GUPTA, S.B.; DUBBERKE, E.R.; PRABHU, V.S.; BROWNE, C.; MAST, T.C. Epidemiological and economic burden of *Clostridium difficile* in the United States: estimates from a modeling approach. *BMC Infectious Diseases*, v.303, n.1, p.1-5, 2017.

DILNESSA, T. GETANEH, A.; HALIU, W.; MOGES, F.; GELAW, B. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of *Clostridium difficile* among hospitalized

diarrheal patients: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*, v.17, n.1, p.1-15, 2022.

DINGLE, T.C.; MULVEY, G.L.; ARMSTRONG, G.D. Mutagenic Analysis of the *Clostridium difficile* Flagellar Proteins, FliC and FliD, and Their Contribution to Virulence in Hamsters. *Infection and Immunity*, v.79, n.10, p.4061-4067, 2011.

DOOSTI, A.; FARSANI, A.M. Study of the frequency of *Clostridium difficile* *tcdA*, *tcdB*, *cdtA* and *cdtB* genes in feces of Calves in south west of Iran. *Annals of Clinical Microbiology and antimicrobials*, v.5, n.1, p.13-21, 2014.

DRIGO, I.; MAZZOLINI, E.; BACCHIN, C.; TONON, E.; PIUATTI, C.; BANO, L.; SPIGAGLIA, P.; BARBANTI, F.; AGNOLETTI, F. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from rabbits raised for meat production. *Veterinary Microbiology*, v.181, n.31, p.3-4, 2015.

DRIKS, A.; EICHENBERG, P. The spore coat. *The Bacterial Spore: From Molecules to Systems*, v.15, n.3, p. 124-176, 2015.

ELLIOTT, B.; ANDROGA, G.O.; KNIGHT, R.; RIELY, T.V. *Clostridium difficile* infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infections, Genetics and Evolution*, v.49, n.1, p.1-11, 2017.

FERNANDEZ, F.A.S.; GALLIEZ, M.; LEITE, MS.; QUEIROZ, T.L.; PALMERIM, A.F. natural history of the water opossum *Chironectes minimus*: a review. *Oecologia Australis*, v.19, n.1, p.47-62, 2015.

FEUERSTADT, P.; BOULES, M.; STONG, L.; DAHDAL, D.N.; SACKS, N.C.; LANG, K.; NELSON, W.W. Clinical complications in patients with primary and recurrent *Clostridioides difficile* infection: A real-world data analysis. *Sage Open Medicine*, v.8, n.1, p.1-8, 2021.

FINSTERWALDER, S.K.; LONCARICO, I.; CABAL, A.; SXOSTAK, M.P.; BARF, L.M.; MARZ, M.; ALLEBERG, F.; BURGNER, I.A.; TICHY, A.; SCHWARTZ, S.; MONECKE, S.; EHRLICH, R.; RUPPITSCH, W.; SPERFGSER, J.; KUNZEL, F. Dogs as carriers of virulent and resistant genotypes of *Clostridioides difficile*. *Zoonoses Public Health*, v.69, n.8, p.673-681, 2022.

FROST, L.R.; CHENG, J.K.J.; UNNIKRISHNAN, M. *Clostridioides difficile* biofilms: A mechanism of persistence in the gut?. *Plos Pathogens*, v.17, n.3, p. 1-10, 2021.

FUJII, E.U.; NIWA, H.; SENOH, M.; KATO, H.; KINOSHITA, Y.; MITA, H.; UENO, Y. *Clostridioides difficile* infection in thoroughbred horses in Japan from 2010 to 2021. *Scientific reports*, v.13, n.13099, p.1-8, 2023.

FURNESS, L.E.; CAMPEBELL, A.; ZHANG, L.; GAZE, W.H.; McDONALD, R.A. Wild small mammals as sentinels for the environmental transmission of antimicrobial resistance. *Environmental Research*, v.154, n.1, p.28-34, 2017.

GERDING, D. N.; JOHNSON, S.; RUPINIK, M.; AKTORIES, K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT. *Gut Microbes*, v.5, n.1, p.15–27, 2014.

GERDING, D.N.; KELLY, C.P.; RAHAV, G.; LEE, C.; DUBBERKE, E.R.; KUMAR, P.N.; YACYSHYN, B.; KAO, D.; EVES, K.; ELLISON, M.C.; HANSON, M.E.; GURIS, D.; DORR, M.B. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clinical Infectious Diseases*, v.67, n.5, p.649-656, 2018.

GERMANI, Y.; MORILLON, M.; BEGAUD, E.; DOBOURDIEU, H.; COSTA, R.; THEVENON, J. Two-year study of endemic enteric pathogens associated with acute diarrhea in New Caledonia. *Journal of Clinical Microbiology*, v.32, n.6, p.1532-1536, 1994.

GIL, F.; LAGOS-MORANGA, S.; CÁLDERON-ROMERO, P.; PIZARRO-GUAJARDO, M. Updates on *Clostridium difficile* spore biology. *Anaerobe*, v.45, p.3–9, 2017.

GOHARI, I.M.; ARROYO, L.; MACLNNES, J.I.; TIMONEY, J.F.; PARREIRA, V.R. Characterization of *Clostridium perfringens* in the feces of adult horses and foals with acute enterocolitis. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.78, n.1, p.1-7, 2014.

GOMEZ, D.E.; ARROYO, L.G.; COSTA, M.C.; VIEL, L.; WEESE, J.S. Characterization of the fecal bacterial microbiota of healthy and diarrheic dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.31, n.3, p.928-939, 2017.

GONÇALVES, C.; DECRÉ, D.; BARBUT, F.; BURGHIFER, B.; PETIT, J.C. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP ribosyl transferase) from *Clostridium difficile*. *Journal of Clinical Microbiology*, v.42, n.5, p.1933-1939, 2004.

GOVIND, R. FITZWATER, L.; NICHOLS, R. Observations on the role of TcdE isoforms in *Clostridium difficile* toxin secretion. *Journal Bacteriology*, v.197, p.2600-2609, 2015.

GREEN, R.H. The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters. *Yale Journal Biologic Medicine*, v.47, n.1, p.166-181, 1974.

GRZEŚKOWIAK, Ł.; DADI, T.H.; ZENTEK, J.; VAHJEN, W. Developing Gut Microbiota Exerts Colonisation Resistance to *Clostridium* (syn. *Clostridioides*) *difficile* in Piglets. *Microorganisms*, v.7, n.218, p.1-11, 2019.

GRZEŚKOWIAK, L.; SALIU, E.M.; WESSELS, A.G.; MARTÍNEZ-VALLESPÍN, B.; MÄNNER, K.; CERÓN, J.J.; VAHJEN, W.; ZENTEK, J. *Clostridioides difficile*-mesocolonico edema in neonatal suckling piglets develops regardless of the fibre composition in sow's diets. *Animals*, v.17, n.2, p.1-12, 2023.

GRZESKOWIAK, L.; VALLESPÍN, B.M.; DADI, T.H.; RADLOFH, J.; AMASHEH, S.; HEINSEN, F.A.; FRANCO, A.; REINERT, K.; VAHJEN, W.; ZENTEK, J. Formula Feeding Predisposes Neonatal Piglets to *Clostridium difficile* Gut Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, v.219, n.9, p.1-9, 2018.

GUERRANT, R. L.; STEINER, T. S.; LIMA, A. A. M.; BOBAK, D. A. How intestinal bacteria cause disease. *The Journal of Infection Diseases*, v.179, 331-337, 1999.

GUERY, B.; GALPERINE, T.; BARBUT, F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. *Clinical Revivew*, v.366, n.1, p.1-18, 2019.

GUPTA A, KHANNA S. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. *Infection Drug Resistance*, v.7, n.1, p.63-72, 2014.

GÜRTLER, V. Typing of *Clostridium difficile* strains by PCR-amplification of variable length 16S-23S rDNA spacer regions. *Journal Genetical Microbiology*, v.139, n.12, p.3089-3097, 1993.

HA, D.; TSAI, C.J. Pneumatosis intestinalis in a patient with recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMJ Case Report*, p.1-4, 2012.

HALL, I. C.; O'TOOLE, E. Intestinal flora in new-born infant. *American Journal of Diseases of Children*, v.49, n.2, p.390, 1935.

HALL, I.C.; O'TOOLE, E.; WITH A DESCRIPTION OF A NEW PATHOGENIC ANAEROBE, *BACILLUS DIFFICILIS*. *American Journal of Diseases Children*, v.42, n.2, p. 390–402, 1935.

HAMMIT, M.C.; BUESCHEL D.M.; KEEL, M.V.; GLOCK, R.D.; CUNEO, P.; YOUNG, D.W.; REGGIARDO, C.; TRINH, H.T.; SONGES, J.G. A possible role for *Clostridium difficile* in the etiology of calf enteritis. *Veterinary Microbiology*, v.127, n.3, p.343-352, 2008.

HENSGENS, M. P. M.; KEESSEN, E.C.; SQUIRE, M.M.; RILEY, T.V.; KOENE, M.G.; BOER, E.; LIPMAN, L.J.A.; KUIJPER, E.J.; *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease? *Clinical Microbiology and Infection*, v.18, n.7, p.635–645, 2012.

HIMSWORTH, C.G.; PATRICK, D.M.; MAK, S.; JARDINE, C.M.; WEESE, J.C. Carriage of *Clostridium difficile* by Wild Urban Norway Rats (*Rattus norvegicus*) and Black Rats (*Rattus rattus*). *Applied and Environmental Microbiology*, v.80, n.4, p.1299-1305, 2014.

HOOKMAN, P.; BARKIN, J.S. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World JOURNAL Gastroenterology*, v.15, n.13, p.1554-80, 2009.

HOPMAN, N.E.M.; KEESSEN, E.C.; HARMANUS, C.; SANDRES, I.M.; LEENGOED, A.M.G.; KUIJPER, E.J.; LIPMAN, L.J.A. Acquisition of *Clostridium difficile* by piglets. *Veterinary Microbiology*, v.149, n.1-2, p.186-192, 2011.

HRYPKOWIAN, A.J.; PRUSS, K.M.; SONNENBURG, J.L. The emerging metabolic view of *Clostridium difficile* pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*, v.35, n.1, p.42-47, 2017.

INIZ, A.M.; MOURA, L.N.F.; CRUZ, D.S.G.; OLIVEIRA JÚNIOR, C.A.; FIGUEIREDO, H.C.P.; CUNHA, J.L.C., VILELA, E.G.; KUIJPER, E.J., WILCOX, M.H.; LOBATO, F.C.; SILVA, R.O.S. Characterization of the virulence of three novel clades 2 *Clostridioides (Clostridium) difficile* strains and a two-year screening in animals and humans in Brazil. *Plos One*, v.17, n.8. p.1-13, 2022.

IZQUIERDO-RODRIGUEZ, E.; CARRILO, N.M.; VALLADARES, B.; FORONDA, P. Study of Zoonotic Enteric Pathogens of *Atelerix algirus* in Tenerife, Canary Islands, Spain. *Frontiers Veterinary Science*, v.8, n.1, p.1-4, 2020.

JACOBS, A.; BARNARD, K.; FISHEL, R.; GRANDON, J.D. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections: Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*, v.80, n.1, p.88-101, 2001.

JANOIR, C. Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe*, v.37, n.1, p.13-24, 2016.

JANOIR, C. Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe*, v.37, p.13–24, 2016.

JARDINE, C. M.; REID-SMITH, R.J.; ROUSSEAU, J.; WEESE, J.S. Detection of *Clostridium difficile* in small and medium-sized wild infection. *Journal of Clinical Pathology*, v.36, n.1, p.84–87, 1983.

JARDINE, C.M.; REID-SMITH, R.J.; ROUSSEAU, J.; WEESE, J.S. Detection of *Clostridium difficile* in Small and Medium sized Wild Mammals in Southern Ontario, Canada. *BioOne*, v.49, n.2, p.418-421, 2013.

JHUNG, M.A.; THOMPSON, A.D.; KILLGORE, G.E.; ZUKOWSKI, W.E.; SONGER, G.; WARNY, M.; JOHNSON, S.; GERDING, D.N.; McDONALD, L.C.; LIMBAGO, B.M. Toxinotype V *Clostridium difficile* in humans and food animals. *Emerging Infection Diseases*, v.14, n.7, p.1039- 45, 2008.

JONES, G. F.; WARD, G.E; MURTAUGH, M. P.; LIN, G.; GEBHART, C. J. Enhanced detection of intracellular organism of swine proliferative enteritis, ileal symbiont intracellularis, in feces by polymerase chain reaction. *Journal Clinical Microbiology*, v.31, n.10, p.2611-2615, 1993.

JONES, R.L.; ADNEY, W.S.; SHIDELER, R.K. Isolation of *Clostridium difficile* and detection of cytotoxin in the feces of diarrheic foals in the absence of antimicrobial treatment. *Journal Clinical Microbiology*, v.25, n.7, p.1225-1227, 1987.

KATO, N.; OU, C. Y.; KATO, H.; BARTLEY, S. L.; BROWN V. K.; DOWELL Jr, V. R.; UENO, K. Identification of toxigenic *Clostridium difficile* by the polymerase chain reaction. *Journal Clinical Microbiology*, v.29, p.33-37, 1991.

KEESSEN, E. C.; HARMANUS, C.; DOHMEN, C.; KUIJPER, E.; LIPMAN, L.J.A. *Clostridium difficile* infection associated with pig farms. *Emerging Infectious Diseases*, v.19, n.6, p.1032–1034, 2013.

KHANNA, S.; SIMS, M.; LOUIE, T.J.; FISCHER, M.; LaPLANTE, K., ALLEGRETTI, J.; HASSON, B.R.; FONTE, A.T.; McCHALICHER, C.; EGE, D.S.; BRYANT, B.R.; STRAUB, T.J.; FORD, C.B.; HENN, M.R.; WANG, E.E.L. MOLTKE, L.V. WILCOX, M.H. SER-109: An Oral Investigational Microbiome Therapeutic for Patients with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection (rCDI). *Antibiotics*, v.11, n.9, p.1234-1245, 2022.

KING, A.M.; MACKIN, K.E.; LYRAS, D. Emergence of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* strains: epidemiological and clinical considerations. *Future Microbiology*, v.1, n.10, p.1–4, 2015

KNIGHT, D.R.; RILEY, T.V. Prevalence of gastrointestinal *Clostridium difficile* carriage in Australian sheep and lambs. *Applied and Environmental Microbiology*, v.79, n.18, p.5689-5692, 2013.

KNIGHT, D.R.; SQUIRE, M.M.; RILEY, T.V. Laboratory detection of *Clostridium difficile* in piglets in Australia. *Journal of Clinical Microbiology*, v.52, n.11, p.3856–62, 2014.

KNIGHT, D.R.; THEAN, S.; PUTSATHIT, P.; FENWICK, S. RILEY, T.V. Cross-sectional study reveals high prevalence of *Clostridium difficile* non-PCR ribotype 078 strains in Australian veal calves at slaughter. *Applied and environmental microbiology*, v.79, n.8, p.2630-2635, 2013.

KOCIOLEK, L.K.; GERDING, D.N. Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*, v.13, n.1, p.150-160, 2016.

KOENIGSKNECHT, M.J.; THERIOT, C.M.; BERGIN, I.L.; SCHUMACHER, C.A.; SCHLOSS, P.D.; YOUNG, V.B. Dynamics and establishment of *Clostridium difficile* infection in the murine gastrointestinal tract. *Infection and Immunity*, v.83, n.3, p.934–941, 2015.

KORDDUS, S.L.; THOMAS, A.K.; LACY, D.B. *Clostridioides difficile* toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*, v.20, n.1, p.285-298, 2022.

KREISS, C.; FOROHAR, F.; SMITHLINE, A.E.; BRANDT, L.J. Pneumatosis intestinalis complicating *C. difficile* pseudomembranous colitis. *American Journal Gastroenterology*, v.97, n.4, p.2560-2561, 1999.

KRIJGER, I.M.; MEERBURG, B.G.; BURT, S.A. *Clostridium difficile* in wild rodents and insectivores in the Netherlands. *Letters in Applied Microbiology*, v.96, n.1, p.35-40, 2019.

KYNE, L.; WARNY, M.; QAMAR A.; KELLY, C.P. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*, v.357, n.1, p.189–193, 2007.

LAWSON, P.; CITRON D.M.; TYRREL K.L.; FINEGOLD, S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*, v.40, n.7, p.95-99, 2016.

LAWSON, P.A.; CITRON, D.M.; TYRREL, K.L.; FINEGOLD, S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*, v.40, p.95–99, 2016.

LICCIARDI, C.; PRIMAVILLA, S.; ROILA, R.; LUPATTELLI, A.; FARNETI, S.; BLASI, G.; PETRUZZELLI, A.; DRIGO, I.; MARROCCHI, E.D. Prevalence, Molecular Characterization and Antimicrobial Susceptibility of *Clostridioides difficile* isolated from pig carcasses and pork products in Central Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.18, n.21, p.1-10, 2021.

LIM, S.C.; KNIGHT, D.R.; RILEY, T.V.; *Clostridium difficile* and One Health. *Clinical Microbiology and Infection*, v.26, n.7, p.857-863, 2020.

LIMA, A. A. M.; LYERLY, D. M.; WILKINS, T. D.; INNES, D. J.; GUERRANT, R. L. Effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in rabbit small and large intestine in vivo and on cultured cells in vitro. *Infection and Immunity*, v.56, n.3, p. 582-588, 1988.

LOO, V.G.; BRASSARD, P.; MILLER, M.A. Household transmission of *Clostridium difficile* to family members and domestic pets. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v.37, n.11, p.1342–1348, 2016.

LOUIE, T.J.; MILLER, M.A.; MULLANE, K.M.; WEISS, K.; LENTNEK, A.; GOLAN, Y.; GORBACH, S.; SEARS, P.; SHUE, Y.K. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*, v.364, n.4, p.422-431, 2011.

LUNA, A.J.G.; CARLSON, T.J.; GAREY, K.W. Gut microbiota changes associated with *Clostridioides difficile* infection and its various treatment strategies. *Gut Microbes*, v.15, n.1, p.1-11, 2023.

LYERLY, D.M.; NEVILLE, L.M.; EVANS, D.T. Multicenter evaluation of the *Clostridium difficile* TOX A/B TEST. *Journal of Clinical Microbiology*, v.36, n.1, p.184-190, 1998.

MAESTRI, A.C.; NOGUEIRA, K.S.; MIALSKI, R.; SANTOS, E.M.; KRAFT, L. RABONI, S.M. Laboratory diagnosis of *Clostridioides difficile* infection in symptomatic patients: what can we do better?. *Clinical Microbiology*, v.54, n.1, p.849-857, 2023.

MAGDESIAN, K.G.; BARNUM, S.; PUSTERLA, N. Fecal PCR testing for detection of *Clostridium perfringens* and *Clostridioides difficile* toxin genes and other pathogens in foals with diarrhea: 28 cases. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*, v.34, n.3, p.396-401, 2022.

MAGISTRALI, C.F.; MARESCA, C.; CUCCU, L.; BANO, L.; DRIGO, I.; FILIPPINI, G.; DETTORI, A.; BROCCATELLI, S.; PEZZOTI, G. Prevalence and risk factors associated with *Clostridium difficile* shedding in veal calves in Italy. *Anaerobe*, v.33, n.1, p.42-47, 2015.

MARKS, S.L.; RANKIN, S.C.; BYRNE, B.A.; WEESE, J.S. Enteropathogenic Bacteria in Dogs and Cats: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Control. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.25, n.6, p.1195-1208, 2011.

MARTIN, J.S.H.; MONAGHAN, T.M.; WILCOX, M.H. *Clostridium difficile* infection: mammals in Southern Ontario, Canada. *Journal of Wildlife Diseases*, v.49, n.2, p.418–421, 2013.

MARTÍNEZ-MELÉNDEZ, A.; CAMACHO-ORTIZ, A.; MORFIN-OTERO, R.; JÉSUS, H.; TREVINO, L.V.; GONZALEZ, E.G. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World Journal of Gastroenterology*, v.23, n.9, p.1552–1567, 2017.

MARTIROSSIAN G.; SOKOŁ-LESZCZYŃSKA B, MIERZEJEWSKI J. Occurrence of *Clostridium difficile* in the digestive system of dogs. *Medycyna Doswiadczalna I Microbiologia*, v.44, p.49–54, 1992.

MASARIKOVA, M.; SIMKOVA, I.; PLESKO, M.; ERETOVA, V.; KRUTOVA, M.; CIZEK, A. The Colonisation of Calves in Czech Large-Scale Dairy Farms by Clonally-Related *Clostridioides difficile* of the Sequence Type 11 Represented by Ribotypes 033 and 126. *Microorganisms*, v.8, n.6, p.1-9, 2020.

MASLENNIKOV, R.; IVASHKIN, V.; UFTIMTSEVA, A.; POLUEKTOVA, E.; ULYANIN, A. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19. *Future Microbiology*, p.1-11, 2022

MATAMOURUS, S.; ENGLAND, P.; DUPUY, B. *Clostridium difficile* toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Molecular Microbiology*, v.64, n.5, p.1274-1288, 2007.

McDONALD, L.C.; GERDING, D.N.; JOHNSON, S.; BAKKEN, J.S.; CARROLS, K.C.; COFFIN, S.E.; DURBERKE, E.R.; GAREY, K.W.; GOULD, C.V.; KELLY, C.; LOO, V.; SAMMONS, J.K.; SANDORA, T.S.; WILCOX, M.H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*, v.66, n.7, p. 1–48, 2018.

MINKOFF, N.Z.; ASLAM, S.; MEDINA, M.; SMITH, E.E.T.; ZACKULAR, J.P.; ACRA, S.; NICHOLSON, M.R.; IMDAD, A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *The Cochrane Database of systematic Reviews*, v.25, n.4, p.1-15, 2023.

MULLIGAN, M.E. Epidemiology of *Clostridium difficile*-induced intestinal disease. *Reviews of Infectious Diseases*, v.6, n.1, p. 222-228, 1984.

NAMURA, M.; KURODA, T.; MURANAKA, M.; NIWA, H. Mortality, clinical findings, predisposing factors and treatment of *Clostridioides difficile* colitis in Japanese thoroughbred racehorses. *Veterinary Record*, v.187, n.2, p.14-14, 2020.

NATARAJAN, M.; WALK, S.T.; YOUNG, V.B.; ARONOFF, D.M. A clinical and epidemiological review of non-toxigenic *Clostridium difficile*. *Anaerobe*, v.22, n.734, p.1–5, 2013.

OKAFOR C.M. CLOGHER, P.; OLSON, D.; NICCOLAI, L. HADLER, J. Trends in and Risk Factors for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection, New Haven County, Connecticut, USA, 2015–2020. *Emerging Infectious Diseases*, v.29, n.5, p.877-887, 2023.

OLAITAN, A.O.; DUREJA, C.; YOUNGBLOM, M.A.; TOPF, M.A.; SHEN, W.J.; LUNA, A.J.G.; DESPANDE, A.; HEVENER, K.E.; FREEMAN J.; WILCOX, M.H.; PALMER, K.L. GAREY, K.W.; PEPPERELL, C.T.; HURDLE, J.G. Decoding a

cryptic mechanism of metronidazole resistance among globally disseminated fluoroquinolone-resistant *Clostridioides difficile*. *Nature communications*, v.14, n.4130, p.1-15, 2022.

OREN, A.; GARRITY, G.M. List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v.66, n.9, p.3761–3764, 2016.

ORREL, K.E.; MELNYK, R.A. Large Clostridial Toxins: Mechanisms and Roles in Disease. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v.85, n.3, p.1-30, 2021.

PAREDES-SABJA, D.; SHEN, A.; SORG, J.A. *Clostridium difficile* spore biology: Sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends in Microbiology*, v.22, n.7, p.406–416, 2014.

PENG, Z., LING, L.; STRATTON, C.W., LI, C.; POLAGE, C.R.; WU, B.; TANG, Y. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerging Microbes & Infections*, v.7, n.7, p.1-15, 2018.

PENICHE, A.G.; SAVIDGE, T.C.; DANN, S. Recent insights into *Clostridium difficile* pathogenesis. *Infectious Diseases*, v.26, n.5, p.447-453, 2013.

PEPIN, J.; VALIQUETTE, L.; COSSETE, B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Canadian Medical Association Journal*, v.173, n.9, p.1037-1042, 2005.

PLANCHE, T.; AGHAIZU, A.; HOLLIMAN, R.; RILEY, P.; POLONIECKI, I.; BREATNACH, A.; KRISHNA, S. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*, v.8, n.12, p.777–84, 2008.

POPHAM, D.L.; BERNHARDS C.B.; Spore peptidoglycan. *The Bacterial Spore: From Molecules to Systems*, v.15, n.3, p. 157-177, 2015.

PREVOT, A.R. Études de Systématique Bactérienne IV: Critique de La Conception Actuelle du gene *Clostridium*. *Annales de l'Institut Pasteur: Journal de Microbiologie/publiées sous le patronage*, v.61, n.7, p.72-92, 1938.

RABOLD, D.; ESPELAGE, W.; ABU, S.I.N.M.; ECKMANN, T.; SCHNEEBERG, A.; NEUBAUER, H.; MÖBIUS, N.; HILLE, K.; WIELER, L.H.; SEYBOLDT, C.; LÜBKE-BECKER, A. The zoonotic potential of *Clostridium difficile* from small companion animals and their owners. *PLoS One*, v.13, n.2, p.1-8, 2018.

RAMOS, C.P.; DINIZ, A.N.; LEITE, S.M.; LOBATO, F.C.F.; PEREIRA, S.T.; RENNÓ, M.C.; FERREIRA, E.O.; SILVA, R.O.S. Evaluation of an immunochromatographic test for the detection of glutamate dehydrogenase for the diagnosis of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in dogs. *Veterinary Microbiology*, v.52, n.1, p.2555-2558, 2021.

RAMOS, C.P.; LOPES, E.O.; OLIVEIRA JÚNIOR, C.A.; DINIZ, A.N.; LOBATO, F.C.F., SILVA, R.O.S. Immunochromatographic test and ELISA for the detection of glutamate dehydrogenase (GDH) and A/B toxins as an alternative for the diagnosis of *Clostridioides (Clostridium) difficile*–associated diarrhea in foals and neonatal piglets. *Brazilian Journal of Microbiology*, v.51, n.1, p.1459–1462, 2020.

RAMOS, C.P.; SANTANA, J.A.; COURA, F.M.; XAVIER, R.G.C.; LEAL, C.A.G.; OLIVEIRA JUNIOR, C.A.; HEINEMANN, M.B.; LAGE, A.P.; LOBATO, F.C.F.; SILVA, R.O.S. Identification and Characterization of *Escherichia coli*, *Salmonella Spp.*, *Clostridium perfringens*, and *C. difficile* Isolates from Reptiles in Brazil. *Biomedical Research Internal*, p.1-9, 2019.

RAMSOM, E.M.; KAUS, G.M.; TRAN, P.M.; ELLERMEIER, C.D.; WEISS, D.S. Multiple factors contribute to bimodal toxin gene expression in *Clostridioides (Clostridium) difficile*. *Molecular Microbiology*, v.110, n.4, p.533-549, 2018.

REDDING, L.; HUANG, E.; RYAVE, J.; WEBB, T.; BARNHART, D.; BAKER, L.; BENDER, J.; KRISTULA, M.; KELLY, D. *Clostridioides difficile* on dairy farms and potential risk to dairy farm workers. *Anaerobe*, n.1, v.69, p.1-5, 2021.

REDDING, L.E.; BERRY, A.S.; INDUGU, N.; HUANG, E.; BEITING, D.P. PITTA, D. Gut microbiota features associated with *Clostridioides difficile* colonization in dairy calves. *Plos One*, v.16, n.12, p.1-15, 2021.

REDDING, L.E.; HABING, G.G.; T.U.V.; BITTINGER, K.L.; O'DAY, J.; PANCHOLI, P.; WANG, S.H.; ALEXANDER, A.; KELLY, B.J.; WEESE, J.S.;

STULL, J.W. Infrequent intrahousehold transmission of *Clostridioides difficile* between pet owners and their pets. *Zoonoses Public Health*, v.70, n.4, p.341-351, 2023.

RILEY, T.V.; ADAMS, J.E.; O'NEILL, G.L.; BOWMAN, R.A. Gastrointestinal carriage of *Clostridium difficile* in cats and dogs attending veterinary clinics. *Epidemiology Infections*, v.107, n.3, p.659- 665, 1991.

RIZEK, C.A.; MATINS, R.C.; GIRÃO, E.S.; TAVARES, B.M.; SANTOS, S.A.; GAMARRA, G.L.; PERDIGÃO NETO, L.V.; DIOGO, C.; ORSI, T.D.; BOSZCZWKI, I.; PIASTRELI, F.; COSTA, C.L.; COSTA, D.V.; MACIEL, G.; ROMÃO, J.; BRITO, G.A.C.; COSTA, S.F. *Clostridioides difficile* from Brazilian hospitals: characterization of virulence genes by whole genome sequencing. *Microbes and Infection*, v. 24, n.5, p.1-5, 2022.

RODRIGUEZ, C.; TAMINIAU, B.; BROECK, J.V.; DAUBE, G. *Clostridium difficile* in food and animals: a comprehensive review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v.932, n.1, p.65–92, 2016.

RODRIGUEZ-PALÁCIOS, A.; STAEMPFLI, H.R.; DUFFIELD, T.; PEREGRINE, A.W.S.; TROTZ-WILLIAMS, L.A.; ARROYO, L.G.; BRAZIER, J.S.; WEESE, J.S. *Clostridium difficile* PCR ribotypes in calves, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, v.12, n.11, p.1730-1736, 2006.

RUBUI-MENDONZA, D.; MELÉNDEZ, A.M.; GARZA, H.J.M.; FLESTES, C.C.; GONZÁLEZ, E.G. Review of the Impact of Biofilm Formation on Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Microorganisms*, v.11, n.10, p. 1-18, 2023.

RUBY, R.; MAGDESIAN, K.G.; KASS, P.H. Comparison of clinical, microbiologic, and clinicopathologic findings in horses positive and negative for *Clostridium difficile* infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.234, n.6, p.777-784, 2009.

RUPNIK, M. Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? *Clinical Microbiology and Infection*, v.13, n.5, p.457–459, 2005.

SALDANHA, G.Z.; PIRES, R.N.; RAUBER, A.P.; MORALES, D.L.; FALCI, D.R.; CAIERÃO, J.; PASQUALOTTO, A.C.; MARTINS, A.F. Genetic relatedness, Virulence factors and Antimicrobial Resistance of *C. difficile* strains from hospitalized patients in a multicentric study in Brazil. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v.22, n.1, p.117-121, 2020.

SAMIE, A.; OBI, C.L.; FRANASIAK, J.; PANNONE, L.A.; BESSONG, P.O.; WARREN, C.A.; GUERRANT, R.L. PCR detection of *Clostridium difficile* triose phosphate isomerase (*tpi*), toxin A (*tcdA*), toxin B (*tcdB*), binary toxin (*cdtA*, *cdtB*), and *tcdC* genes in Vhembe District, South Africa. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*. v.78, n.4, p.577-585, 2008.

SANTANA, J.A.; COLOMBO, S.A.; SILVA, B.A.; OLIVEIRA, L.R.A.A.; LOBATO, F.C.F.; TRINDADE, G.S.; PAGLIA, A.P. SILVA, R.O.S. *Clostridioides difficile* and multi-drug-resistant *staphylococci* in free-living rodents and marsupials in parks of Belo Horizonte, Brazil. *Veterinary Microbiology*, v.53, n.1, p.401-410, 2022.

SCHNEEBERG, A.; RUPNIK, M.; NEUBAUER, H.; SAYBOLDT, C. Prevalence and distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in cats and dogs from animal shelters in Thuringia, Germany. *Anaerobe*, v.18, n.5, p.484-488, 2012.

SCHNEEBERG, A.; RUPNIK, M.; NEUBAUER, H.; SAYBOLDT, C. Prevalence and distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in cats and dogs from animal shelters in Thuringia, Germany. *Anaerobe*, v.18, n.5, p.484-488, 2012.

SCHWAN, C.; STECHER, B.; TZIVELEKIDIS, T.; VAN HAM, M.; ROHDE, M.; HARDT, W.D.; WEHLAND, J.; AKTORIES, K. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathogens*, v.5, p.1-10, 2009.

SHOLEH, M.; KRUTOVA, M.; FOROUZESH, M.; MIRONOV, S.; SADEGHIFARD, N.; MOLAEIPOUR, L.; MALEKI, A.; KOUHSARI, E. Antimicrobial resistance in *Clostridioides (Clostridium) difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance Infection Control*, v.25, n.9, p.815-850, 2020.

SHRESTHA, R.; SORG, J. A. Hierarchical recognition of amino acid co-germinants during *Clostridioides difficile* spore germination. *Anaerobe*, v.49, p.41–47, 2018.

SILVA, R.O.S.; ALMEIDA, L.R.; OLIVEIRA JUNIOR, C.A.; SOARES, D.F.M.; PEREIRA, P.L.L.; RUPNIK, M.; LOBATO, F.C.F. Carriage of *Clostridium difficile* in free-living South American coati (*Nasua nasua*) in Brazil. *Anaerobe*, v.30, n.1, p.99-101, 2014.

SILVA, R.O.S.; D'ÉLIA, M.L.; SOARES, D.F.M.; CAVALCANTI, A.R.; LEAL, R.C.; CAVALCANTI, R.; PEREIRA, P.L.L.; LOBATO, F.C.F. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in an ocelot (*Leopardus pardalis*). *Anaerobe*, v.20, n.1, p.82-84, 2013.

SILVA, R.O.S.; D'ELIA, M.L.; TEIXEIRA, E.P.T.; PEREIRA, P.L.L.; SOARES, D.F.M.; CAVALCANTI, A.R.; KOCUVAN, A.; RUPNIK, M.; SANTOS, A.L.Q.; OLIVEIRA JUNIOR, C.A.; LOBATO, F.C.F. *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* from wild carnivore species in Brazil. *Anaerobe*, v.28, n.1, p.207-211, 2014.

SILVA, R.O.S.; DORELLA, F.A.; FIGUEIREDO, H.C.P.; COSTA, E.A.; PELÍCIA, V.; RIBEIRO, B.L.D.; RIBEIRO, M.G.; PAES, A.C.; MEGID, J.; LOBATO, F.C.F. *Clostridium perfringens* and *C. difficile* in parvovirus-positive dogs. *Anaerobe*, v.48, n.1, p.66-69, 2017.

SILVA, R.O.S.; MOREIRA, F.M.; REZENDE, J.V.; PIRES, P.S.; MARANHÃO, R.P.A.; PALHARES, M.S.; LOBATO, F.C.F.; First confirmed case of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in foals in Brazil. *Ciência Rural*, v.42, n.3, p.1-4, 2012.

SILVA, R.O.S.; RIBEIRO, M.G.; PALHARES, M.S.; BORGES, A.S.; MARANHÃO, R.P.A.; SILVA, M.X.; LUCAS, T.M.; OLIVO, G.; LOBATO, F.C.F. Detection of A/B toxin and isolation of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* from foals. *Equine Veterinary Journal*, v.45, n.6, p.671-675, 2013.

SILVA, R.O.S.; RIBEIRO, M.G.; PALHARES, M.S.; BORGES, A.S.; MARANHÃO, R.P.A.; SILVA, M.X.; LUCAS, T.M.; OLIVIO, G.; LOBATO, F.C.F.

Detection of A/B toxin and isolation of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* from foals. *Equine Veterinary Journal*, v.45, n.1, p.671-675, 2012.

SILVA, R.O.S.; SOARES, M.L.D.D.F.M., CAVALCANTI, A.R.; LEAL, R.C. PEREIRA, P.L.L.; LOBATO, F.C.F. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in an ocelot (*Leopardus pardalis*). *Anaerobe*, v.20, n.1, p.82-84, 2013.

SILVA, R.O.S.; VILELA, E.G.; NEVES, M.S; LOBATO, F.C.F. Evaluation of three enzyme immunoassays and a nucleic acid amplification test for the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea at a university hospital in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.47, n.4, p.447–450, 2014.

SKERMAN, V.B.D.; MCGOWAN, V.; SNEATH, P.H.A. Approved lists of bacterial names. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v.30, n.1, p.225–420, 1980.

SLOVIS, N.M. My horse has Salmonella – now what? In: *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, p.13-27, 2007.

SNOOK SS, CANFIELD DR, SEHGAL PK. Focal ulcerative ileocolitis with terminal thrombocytopenic purpura in juvenile cotton top tamarins (*Saguinus oedipus*). *Laboratory Animal Science*, v.39, n.1, p.109–114, 1989.

SOLIS, C.N.; PALMER, J.E.; BOSTON, R.C.; REEF, V.B. The importance of ultrasonographic pneumatosis intestinalis in equine neonatal gastrointestinal disease. *Equine Veterinary Journal*, v.44, n.41, p.64-68, 2012.

SONGER, J.G. The emergence of *Clostridium difficile* as a pathogen of food animals. *Animal Health Research Reviews*, v.8, n.2, p.321-326, 2004.

SONGER, J.G. The emergence of *Clostridium difficile* as a pathogen of food animals. *Animal Health Research Reviews*, v.5, n.2, p.321–326, 2004.

SONGER, J.G.; ANDERSON, M. A. *Clostridium difficile*: An important pathogen of food animals. *Anaerobe*, v.12, n.1, p.1–4, 2006.

SONGER, J.G.; TRINH, H.T.; KILLGORE, G.E.; THOMPSON, A.D.; McDONALD, L.C.; LIMBARGO, B.M. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerging Infection Diseases*, v.15, n.5, p.819-821, 2009.

SONGER, J.G.; UZAL, F.A. Clostridial enteric infections in pigs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, v.17, n.6, p.528–36, 2005.

SORG, J.; SONENSHEIN, A.B. Bile salts and glycine as cogermnants for *Clostridium difficile* spores. *Journal of Bacteriology*, v.190, n.7, p.2505-2512, 2008.

SQUIRE, M.M.; RILEY, T.V. *Clostridium difficile* infection in humans and piglets: a “One Health” opportunity. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, v.365, n.4, p.299– 314, 2013.

STEIN, K., EGAN, S.; LYNCH, H.; HARMANUS, C.; KYNE, L.; HERRA, C.; McDERMOTT, S.; KUIJPER, E.; FITZPATRICK, F.; FITZGERALD, S.; FENELON, L.; DRUDY, D. PCR-ribotype distribution of *Clostridium difficile* in Irish pigs. *Anaerobe*, v.48, n.1, p. 237-241, 2017.

STRUBLE, A.L.; TANG, Y.J.; KASS, P.H.; GUMERLOCK, P.H.; MADEWELL, B.R.; SILVA, J. Fecal shedding of *Clostridium difficile* in dogs: a period prevalence survey in a veterinary medical teaching hospital. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.6, n.3, p.342-347, 1994.

STUBBS, S.; RUPNIK, M.; GIBERT, M.; BRAZIER, J.; DUERDEN, B.; POPOFF, M. Production of actin-specific ADP ribosyl transferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. *FEMS Microbiology Letters*, v.186, p.307-312, 2000.

TEDESCO, F.J.; BARTON, R.W.; ALPERS, D.H. Clindamycin-associated colitis. *Annals of Internal Medicine*, v.81, n.1, p.429-435, 1974.

TERRA, D.A.A.; VILELA, E.G.; SILVA, R.O.S.; LEÃO, L.A.; LIMA, K.S.; KUIJPER, E.J.; PASSOS, R.I.F.A.; COELHO, L.G.F. Experience of the first Brazilian fecal microbiota transplantation center in treating recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Microbiota in Health and Diseases*, v. 4, n. 1-6, 2022.

THERIOT, C.M.; YOUNG, V.B. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annual Review of Microbiology*, v.69, n.1, p. 445-461, 2015.

UZAL, F.A.; NAVARRO, M.A.; ASIN, J.; BOIX, O.; RODRIGUEZ, I.B.; GIBERT, X. Clostridial diarrheas in piglets: A review. *Veterinary Microbiology*, v.280, n.5, p.1-12, 2023.

VAISHNAVI, C. Established and potential risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Indian Journal Medicine Microbiology*. v.27, n.4, p.289-300, 2009.

VEILLON, A. Sur un micrococque anaerobic trouve dans des suppurations fetide. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales*, v.45, n.1, p.807-809, 1983.

VUOTTO, C.; DONELLI, G.; BUCKLEY, A.; CHILTON, C. *Clostridium difficile* Biofilm. *Advances in Experimental Medicine Biology*, v.10, n.5, p.97-115, 2018.

WEBER, A.; KROTH, P.; HEIL, G. The occurrence of *Clostridium difficile* in fecal samples of dogs and cats. *Zentralbl Veterinarmed*, v.36, p.568–576, 1989.

WEESE, J.S.; BIERMAN, F.S.; RUPNIK, M.; SMITH, D.A.; GROOT, P.V.C. *Clostridium (Clostridioides) difficile* shedding by polar bears (*Ursus maritimus*) in the Canadian Arctic. *Anaerobe*, v.57, n.1, p.35-38, 2019.

WEESE, J.S.; FINLEY, R.; REID-SMITH, R.R.; JANECKO, N.; ROUSSEAU, J. Evaluation of *Clostridium difficile* in dogs and the household environment. *Epidemiology Infections*, v.138, n.8, p.1100-1104, 2010.

WEESE, J.S.; SLOVIS, N.; ROUSSEAU, J. *Clostridioides (Clostridium) difficile* in neonatal foals and mares at a referral hospital. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.35, n.2, p.1140-1146, 2021.

WEESE, J.S.; STAEMPFLI, H.R.; PRESCOTT, J.F.; KRUTH, S.A.; GREENWOOD, S.J.; WEESE, H.E. The Roles of *Clostridium difficile* and Enterotoxigenic *Clostridium perfringens* in Diarrhea in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.15, n.4, p.374–378, 2001.

WEESE, J.S.; WEESE, H.E.; BOURDEAU, T.L.; STAEMPFLI, R.H. Suspected *Clostridium difficile*-associated diarrhea in two cats. *Journal American Veterinary Science Medical Association*, v.218, n.9, p.1436-1439, 2001.

WESSE, J.S. *Clostridium (Clostridioides) difficile* in animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.32, n.2, p.213-221, 2020.

WESSE, J.S.; TOXOPEUS, L.; ARROYO, L. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in horses within the community: predictors, clinical presentation and outcome. *Equine Veterinary Journal*, v.38, n.2, p.185-188, 2006.

WHITTIER, S.; SHAPIRO, D.S.; KELLY, W.F.; WALDEN T.P.; WAIE, K.J.; McMILLON, L.T.; GILLIGAN, P.H. Evaluation of four commercially available enzyme immunoassays for laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Journal of Clinical Microbiology*. v.31, n.11, p.2861-2865, 1993.

WILLIAMS, S.H.; CHE, X.; PAULICK, A.; GUO, C.; LEE, B.; MULLER, D.; UHLEMANN, A.C.; LOWY, F.D.; CORRIGAN, R.M.; LIPKIN, W.I. New York City House Mice (*Mus musculus*) as Potential Reservoirs for Pathogenic Bacteria and Antimicrobial Resistance Determinants. *American Society for Microbiology*, v.9, n.2, p-14-18, 2018.

YAEGER, M.J.; KINYON, J.M.; GLENN SONGER, J.A prospective, case control study evaluating the association between *Clostridium difficile* toxins in the colon of neonatal swine and gross and microscopic lesions. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, v.19, n.1, p.52–9, 2007.

YAEGER, M.J.; KINYON, J.M.; SONGER, J.G. A prospective, case control study evaluating the association between *Clostridium difficile* toxins in the colo/n of neonatal swine and gross and microscopic lesions. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.19, n.1, p.52-59, 2007.

YANG, J.J.; NAM, Y.S.; KIM, M.J.; CHO, S.Y.; YOU, E.; SOH, Y.S.; LEE, H.J. Evaluation of a chromogenic culture medium for the detection of *Clostridium difficile*. *Yonsei Medical Journal*, v.55, n.4, p.994–8, 2014.

ZENG, J.; WANG, H.; DONG, M.; TIAN, G.B. *Clostridioides difficile* spore: coat assembly and formation. *Emerging Microbes & Infections*, v.1, n.1, p.2340-2349, 2022.

ZHANG, W.Z.; LI, W.G.; LIU, Y.Q.; GU, W.P.; LI, H.; LIU, Z.H.; ZHANG, X.; WU, Y.; LU, J.X. The molecular characters and antibiotic resistance of *Clostridium difficile* from economic animals in China. *BMC Microbiology*, v.20, n.70, p.1-7, 2020.

ZHONG, S.; YANG, J.; HUANG, H. The role of single and mixed biofilms in *Clostridioides difficile* infection and strategies for prevention and inhibition. *Critical Reviews in Microbiology*, v.1, p.1-15, 2022.

ZHU D.; SORG, J.A.; SUN, X. *Clostridioides difficile* Biology: Sporulation, Germination, and Corresponding Therapies for *C. difficile* Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v.8, n.29, p.1-13, 2018.

ZHU, D.; SORG, J. A.; SUN, X. *Clostridioides difficile* biology: sporulation, germination, and corresponding therapies for *C. difficile* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v.8, n.2, p.1–10, 2018.

ZHU, D.; SORG, J.A.; SUN, X. *Clostridioides difficile* Biology: Sporulation, Germination, and Corresponding Therapies for *C. difficile* Infection. *Fronteirs in Cellular and Infection Microbiology*, v.8, n.2, p.28-29, 2018.

ZLENDER, T.; GOLOB, Z.; RUPNIK, M. Low *Clostridioides difficile* positivity rate in wild animal shelter in Slovenia. *Anaerobe*, v.77, n.12, p.102643, 2022.

Capítulo 3

Considerações Finais

O *C. difficile* pode ser encontrado nas fezes de bezerros durante a amamentação, sendo observado que mesmo as cepas não toxigênicas são parte da microbiota desses animais. Isso pode facilitar a transferência de genes de resistência entre diferentes cepas, destacando a importância da investigação do papel desses animais no ciclo de disseminação e evolução dos fatores de virulência do *C. difficile*. O sequenciamento completo do genoma revelou a presença de genes de resistência que podem ser compartilhados entre as cepas.

Embora não seja o foco principal, compreender o envolvimento desse agente em casos de diarreia neonatal bovina parece ser um desafio cada vez maior. Portanto, não se pode incluir o *C. difficile* na lista de agentes causadores de diarreia em bezerros.