

# Avaliação da Incidência e dos Factores de Risco Associados a Diarreia Infeciosa por *Clostridium difficile* num Hospital Distrital<sup>+</sup>

— Y. Ruiz Anzola\*, I. Antunes\*\*, C. Fernandes\*\*\*, S. Borges\*\*\*\*, I. Barracha\*\*\*\*\*, R. Amorim\*\*\*\*\*§ —

## Resumo

**Introdução:** A diarreia infecciosa por *Clostridium difficile* (DICD) é uma das principais infeções associadas aos cuidados de saúde. Tem-se verificado um aumento significativo da incidência e da gravidade desta infeção nos últimos anos.

**Objetivo:** Determinação da incidência e avaliação de fatores de risco e de prognóstico da DICD.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo-correlacional e observacional, com base em informações colhidas dos processos clínicos dos pacientes internados nos diferentes serviços de um hospital distrital, no período de 42 meses compreendido entre Janeiro de 2011 a Junho de 2014. Foram incluídos todos os pacientes internados com diagnóstico principal ou secundário de DICD, que apresentavam semiologia e toxina A e B do *Clostridium difficile* positiva ou colonoscopia sugestiva, com idade superiores a 18 anos. Os cálculos estatísticos foram efetuados no Software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, 20 for Windows). Foi aceite como estatisticamente significativo um valor de  $P < 0,05$ .

**Resultados:** O estudo incluiu 302 pacientes. A taxa de incidência da DICD foi de 8,52 doentes por cada 1000 internamentos. A idade média foi de 78,42 anos, com predomínio do sexo feminino (62,9%). Dos factores de risco avaliados observou-se que 82,5% dos doentes tinham sido medicados com antibiótico nos 3 meses prévios ao diagnóstico, dos quais 46% eram betalactâmicos; 66,3% estavam medicados com modificadores da secreção gástrica, 53,3% eram dependentes de terceiros nas actividades de vida diárias, 51% tinham estado internados pelo menos 15 dias nos 6 meses prévios ao diagnóstico, 31,8% apresentavam doença renal crónica, 26% estavam medicados cronicamente com laxantes e 9,9% tinham antecedentes pessoais de cirurgia gastrointestinal. A maioria das infeções teve origem nosocomial (73,8%). A taxa de recidiva foi de 14,5%, estando associada a infeção associada aos cuidados

## Abstract

**Introduction:** Infectious diarrhea caused by *Clostridium difficile* (DICD) is one of the most frequent infections associated with health care. The incidence and severity has shown a significant increase in recent years.

**Objective:** To evaluate the incidence, the risk and prognostic factors of DICD.

**Methods:** Retrospective, descriptive, correlative and observational study, based on information collected from the medical records of hospitalized patients in different hospital services, in a period of 42 months, between January of 2011 and June of 2014. The study included all patients with primary or secondary diagnosis of DICD, presenting clinical and toxin A and B of *Clostridium difficile* positive or suggestive colonoscopy, older than 18 years old. Statistical calculations were made on the software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 20 for Windows). It was considered statistical significance a  $p$  value  $< 0,05$ .

**Results:** The study included 302 patients. The incidence rate was 8,52 patients to 1000 admissions. The average age was 78.42 years, with a predominance of females (62.9%). In the assessment of the risk factors, 82,5% of the patients had a history of antibiotic treatment in the last three months, 46% of which were beta-lactam, 66,3% were medicated with gastric protectors, 53.3% were dependent of a care taker in their daily activities, 51% had history of hospitalization of at least 15 days in the six months previous to the diagnosis, 31.8% had chronic renal disease, 26% used laxatives daily and 9.9% had a history of gastrointestinal surgery. Most of the infections were nosocomial (73,8%). The recurrence rate was 14,5%, and was associated to health care infections and the use of gastric protectors. The mortality rate was 33,7%. It was demonstrated correlation between mortality and old age,

+ Trabalho apresentado no 14<sup>a</sup> Congresso Europeu de Medicina Interna.

\* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna.

\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna.

\*\*\* Assistente Hospitalar de Infeciologia.

\*\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna.

\*\*\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Medicina Interna.

§ Diretora do Serviço de Medicina Interna.

Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do Oeste, Unidade de Torres Vedras, Portugal.

de saúde e a utilização de medicamentos modificadores da secreção gástrica. A taxa de mortalidade foi de 33,7%, tendo sido demonstrada correlação com a idade superior a 70 anos, imunossupressão, dependência de terceiros e com a infeção associada aos cuidados de saúde.

**Conclusões:** O estudo demonstrou uma taxa de incidência de DICC superior a taxas de incidência descritas noutros estudos epidemiológicos europeus, assim como uma elevada taxa de recidiva e de mortalidade. Os autores enfatizam a importância de um uso assertivo e moderado de antibióticos com medidas preventivas adequadas para evitar o desenvolvimento desta infeção e a instituição de medidas rigorosas no controlo da infeção hospitalar.

**Palavras-chave:** *clostridium difficile*; infeção associada aos cuidados de saúde (IACS); colite pseudomembranosa.

*immunosuppression, dependence on the daily activities and health care infections.*

**Conclusions:** The study revealed an incidence of DICC superior to the incidence in other European studies, as well a high recurrence and mortality rate. The authors emphasize the importance of an assertive and moderate use of antibiotics with adequate preventive measures to prevent the development of this infection and the need of rigorous measures in hospital infection control.

**Keywords:** *Clostridium difficile*; infection associated with health care (IACS); pseudomembranous colitis.

## INTRODUÇÃO

O agente infeccioso *Clostridium difficile* (CD) foi identificado pela primeira vez em 1935, tendo inicialmente sido chamado de *Bacillus difficile*, em virtude da dificuldade, no seu isolamento, pois só crescia em meios anaeróbios; pouco tempo depois tomou a sua atual designação.<sup>(1)</sup> Trata-se de um bacilo Gram-positivo, anaeróbio, formador de esporos e produtor de toxinas. Sob a forma de esporos é largamente distribuído em inúmeros tipos de ambiente. Os esporos sobrevivem mesmo em condições extremas; são resistentes às agressões como calor, meio ácido, antibióticos e à maioria dos desinfetantes comuns, ficando viáveis por meses. Estas características explicam a sua difícil erradicação no meio hospitalar.<sup>(2)</sup>

Só na década de 1970 foi definitivamente relacionado à doença, e passou a ser estudado mais intensamente. Em 1978 Bartlett *et al.* identificaram-no como uma fonte de toxinas nas fezes de pacientes com colite pseudomembranosa.<sup>(3)</sup> Posteriormente foram identificadas algumas estirpes produtoras de diferentes toxinas: a toxina A (enterotoxina) e a toxina B (citotoxina), ambas causadoras de colite.

No início do século XX, após um aumento marcado de casos no Canadá, descreveu-se uma nova estirpe, hipervirulenta, denominada BI/NAP1/027, que posteriormente foi relatada em outras regiões, principalmente nos EUA, Europa e Austrália. Esta estirpe produz quadros mais graves e mais resistente a alguns antibió-

ticos. Tem sido apontada como um dos fatores causadores do aumento da letalidade e da morbidade da doença associada ao *Clostridium difficile* (CD).<sup>(4)</sup>

Perante esta nova epidemia foram realizados vários estudos dos quais se destacou um estudo americano realizado entre 2000 e 2005 onde os autores demonstraram que a incidência global tinha aumentado de 5,5 casos por 10 mil habitantes para 11,2 por 10 mil ao ano; na faixa etária de 18 a 44 anos a incidência aumentou de 1,3 para 2,2/10 mil, mas na faixa de 65 a 84 anos elevou-se de 22,4/10 mil para 49/10 mil, sendo que, nos maiores de 84 anos, de 52/10 mil para 112/10 mil.<sup>(5)</sup>

Em Portugal, os dados epidemiológicos relativos à infeção por CD são limitados. No estudo de Vieira AM *et al.*, "Diarreia Associada a *Clostridium difficile* num Hospital Central", documentaram uma incidência anual de 3,71/10000 internamentos, com aumento exponencial para 15,41/10000 em 2007.<sup>(6)</sup>

Paulatinamente foram identificados os principais fatores de risco para a aquisição de infeção dos quais se nomeia: a utilização prévia de antibióticos, a gravidade da doença subjacente que obriga ao recurso a antibioterapia, idade avançada, coexistência de outras patologias como a insuficiência renal, insuficiência cardíaca e hepatopatia crónica, utilização de sonda nasogástrica, utilização de medicação antiácida ou de laxantes, cirurgia abdominal ou quimioterapia prévias, imobilização prolongada e institucionalização.<sup>(7)</sup>

A doença causada pelo CD é na atualidade uma importante causa de diarreia associada aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por 15% a 25% dos casos de diarreia associada ao uso de antibióticos.<sup>(5)</sup>

A transmissão é feita por contacto pessoa a pessoa, via fecal-oral. O contato com objetos e utensílios contaminados pelos esporos e posterior deglutição é o mecanismo preponderante.<sup>(8)</sup>

Patogenicamente os esporos do CD parecem ser resistentes ao pH ácido gástrico, pelo que conseguem chegar ao intestino delgado, e começa a germinar, transformando-se em formas vegetativas; estas, ao chegarem ao cólon, encontrando-se em condições favoráveis, colonizam a mucosa e produzem as toxinas A e B, responsáveis pelo aparecimento da DICC.

A suspeita clínica deve ser feita na presença de 3 ou mais evacuações por pelo menos 2 dias para pacientes com uso atual ou recente de antibióticos relacionados.<sup>(9)</sup> Essa suspeita é mais intensa se muitas evacuações ocorrem na vigência de febre ou durante a noite, porém não se deve esquecer que uma menor parte dos casos pode evoluir com um quadro de íleo paralítico.

Quando se suspeita desta entidade nosológica pode-se recorrer a vários métodos de diagnóstico como o ensaio de citotoxicidade celular *in vitro*, os imunoensaios enzimáticos (ELISA), os testes de aglutinação em látex e a cultura bacteriana em anaerobiose.<sup>(10)</sup>

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a terapêutica consiste em suspender os antibióticos em curso ou, se tal não for possível, substituí-los

por outros menos implicados no desenvolvimento da DICD.

A recorrência pode ocorrer dias ou semanas após o término do tratamento, e em média, 10 a 25% dos pacientes tratados adequadamente terão recorrência dos sintomas, devido aos aspetos intrínsecos da imunidade de cada indivíduo. <sup>(11)</sup>

## ➤ MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e descritivo-correlacional.

Decorreu num Hospital Distrital, que conta com diversas áreas médico-cirúrgicas incluindo os Serviços de Medicina, Cirurgia Geral, Pneumologia e Ortopedia.

Os doentes do estudo foram selecionados após pesquisa na base de dados dos Grupos de Diagnósticos Homogéneos (GDH), utilizando como critérios o internamento nos Serviços de Medicina, Cirurgia, Pneumologia e Ortopedia, com diagnóstico principal ou secundário de DCD codificado na folha de alta (codificação CID-9-MC: 008.45). Foi considerado o período de Janeiro de 2011 a Junho de 2014, correspondente a 42 meses.

Foram consultados os respetivos processos clínicos para colheita dos dados e excluídos os casos em que não havia registo de critérios de confirmação do diagnóstico.

Este último estabeleceu-se através do quadro clínico compatível e complementado de um ou mais dos seguintes métodos: pesquisa de citotoxina, cultura e/ou colonoscopia.

As variáveis consideradas para estudo foram divididas em 4 dimensões: fatores de risco, infeção, recidiva, epidemiologia.

Na dimensão denominada fatores de risco incluiu-se as seguintes variáveis: idade, sexo, dependência de terceiros, imunossupressão, internamento de pelo menos 15 dias nos 6 meses prévios ao diagnóstico, antibioticoterapia prévia, proteção gástrica, doença renal crónica, entubação nasogástrica, utilização diária de laxantes e cirurgia gastrointestinal prévia ao diagnóstico.

Na dimensão infeção incluiu-se: origem da infeção, manifestações clínicas, diagnóstico, critérios de gravidade, antibioticoterapia, tera-

pêuticas adjuvantes, tempo de terapêutica, evolução clínica, recidiva e tempo de internamento.

Na dimensão recidiva foram incluídas: o número de recidivas, o tratamento antibiótico efetuado, tempo de terapêutica, evolução clínica, tempo de internamento.

Na dimensão epidemiologia incluiu-se as seguintes variáveis: número total de casos por ano, número total de internamentos por ano e número total de dias de internamento.

Os cálculos estatísticos foram efetuados com base no Software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, 20 for Windows). Foi aceite como estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ .

## ➤ RESULTADOS

Durante o período selecionado foram identificados 406 doentes com diagnóstico principal ou secundário de DICD. No entanto, após revisão dos processos clínicos só 302 foram considerados para estudo, sendo os restantes excluídos por insuficiência de dados. A distribuição por anos foi de cinquenta e quatro no ano de 2011, noventa e sete em 2012, noventa e nove em 2013 e cinquenta e dois no primeiro semestre de 2014. Com uma prevalência ligeiramente maior no sexo feminino com 62,8% (correspondente a 190 casos), enquanto no sexo masculino foram 37,2% (correspondentes a 112 casos). A média de idades foi de  $78,42 \pm 12,1$  anos (18-96 anos) semelhante em homens e mulheres. A distribuição pelos Serviços é apresentada no Quadro I.

A taxa de incidência média foi de 8,52 em 1,000 internamentos. Verificou-se variabilidade da taxa de incidência ao longo dos anos, com pico da incidência em 2012 (7,93/1000) e 2014 (12,2/1000).

QUADRO I - Distribuição de casos por serviço.

Medicina	241
Cirurgia	34
Pneumologia	24
Ortopedia	3
Total	302

As manifestações clínicas mais frequentes associadas a DICD foram: apenas diarreia (75% dos casos); diarreia e dor abdominal (12%); febre, dor abdominal, anorexia e diarreia (7%); diarreia e febre (4%).

O diagnóstico foi feito, na maioria dos casos, através da pesquisa de toxina A e B (85,4%). Realizaram-se 26 culturas que foram reportadas como toxinas indeterminadas em 8,5%; nos outros casos foram isolados vários ribotipos, sendo o mais frequente o ribotipo 027 em 18 casos. Nos demais ribotipos estão disponíveis no Quadro II. A colonoscopia foi reservada para os casos de dúvida no diagnóstico e nos casos de infeção refratária que correspondeu apenas a 5,4% dos casos.

QUADRO II - Identificação de ribotipo nos exames culturais realizados.

Nº de exames	Ribotipo
18	027
1	549
1	014
1	010
5	Negativos

Dos fatores de risco para infeção por CD avaliados, salienta-se o uso de antibioterapia nos 3 meses prévios ao diagnóstico em 249 dos casos (correspondendo a 82,5%), sendo o fator de risco mais importante para desenvolver DICD, seguido da historia pessoal de internamento de pelo menos 15 dias previamente ao diagnóstico num tempo retrospectivo de 6 meses (51,2% dos casos), a dependência de terceiros nas atividades de vida diárias (53% dos casos) e a terapêutica crónica com medicamentos modificadores da secreção gástrica (66,3% dos casos). A entubação nasogástrica nas 48h prévias ao diagnóstico (18,5%), imunossupressão (14,2%), medicação diária com laxantes (26,2%), antecedentes de doença renal crónica (31,8%) e antecedentes de cirurgia gastrointestinal (9,90%), foram outros dos fatores de risco avaliados.

Nas Figuras 1 e 2 podem observar-se o número e percentagem dos casos por fator de risco.

Das classes de antibióticos mais associadas ao

risco de DICD, salientam-se os betalactâmicos em 138 doentes (45,6%) e as quinolonas em 97 doentes (32,11%). No entanto, também as cefalosporinas, os carbapenemos e os macrólidos estiveram frequentemente associados a infecção por *C. difficile*. Muitos dos doentes estiveram medicados com mais de uma classe de antibióticos.

Em relação à origem da infecção, em 73,8% foi adquirida durante o internamento hospitalar, 15,9% foi adquirida em ambulatório, enquanto os restantes 7,30% estavam relacionados com o internamento em outras instituições de saúde.

A maioria dos doentes (52,7%) apresentava critérios de gravidade à data do diagnóstico, nomeadamente leucocitose > 150000 e creatinina sérica > 1,5mg/dl (40,9%), choque (9,6%), megacólon tóxico (1,1%) e Íleo paralítico (1,1%).

Na avaliação da terapêutica dirigida da DICD, os doentes foram divididos em dois grupos: os que apresentavam critérios de gravidade e os que não apresentavam critérios de gravidade. No primeiro grupo a primeira linha foi a terapêutica com metronidazol oral em 72,4% e a vancomicina oral (125mg a cada 6h) em 10%. Em 24,5% houve refratariedade ao metroni-

dazol e foi feita associação ou substituição por vancomicina oral.

No segundo grupo a escolha principal foi a associação de metronidazol oral com vancomicina oral (5%), seguido da associação de vancomicina oral e metronidazol endovenoso (4,6%) e metronidazol endovenoso (3,1%).

A média de dias de terapêutica antibiótica foi de 15,43 dias.

Aproximadamente 81,9% dos doentes receberam terapêutica adjuvante com *Saccharomyces boulardii* não tendo sido verificada nenhuma relação estatística com a diminuição da mortalidade ou do número de dias de internamento. A média de dias de internamento foi de cerca de 34 ± 31,42 dias, sendo o internamento mais prolongado de 303 dias.

A mortalidade foi de 33,7% (mortalidade global), sendo esta superior no grupo dos doentes com dependência de terceiros (p=0,017), história de imunossupressão (p=0,02), idade avançada (p=0,009) e nas infeções com origem em instituições de saúde (p=0,043).

As recidivas ocorreram em 14,5% dos doentes. A maioria destes doentes teve apenas uma recidiva (70%), os restantes tiveram mais que uma recidiva (numero máximo de 5 recidivas). A existência de recidiva foi superior nos doentes

com infecção com origem em instituições de cuidados de saúde (p=0,016) e nos doentes com menor número de dias de antibioterapia dirigida para DICD no episódio inicial (p=0,009). Não se verificou correlação da recidiva com o esquema antibiótico instituído.

No tratamento das recidivas, a vancomicina oral (125mg a cada 6 h) foi o esquema terapêutico preferencial (43,5%). A média de dias de terapêutica foi de 25,47 ± 21,3 dias e a média de dias de internamento de 30 ± 22 dias. A taxa de mortalidade alcançou 26,8%.

## DISCUSSÃO

A diarreia infecciosa por *Clostridium difficile* (DICD) é uma das principais complicações infecciosas relacionadas com os cuidados de saúde. Este estudo revelou uma taxa de incidência média de 8,52 em 1.000 internamentos, muito superior à descrita em estudos realizados em Espanha nos anos de 1999-2007 que revelou uma incidência entre os 0,39 e 1,22 casos/1000. <sup>(12)</sup> E similar à descrita nos principais estudos epidemiológicos europeus que descrevem incidências anuais de 0,3 a 1,9 em 10.000 internamentos. <sup>(6)</sup>

Dentro dos serviços que foram estudados, o

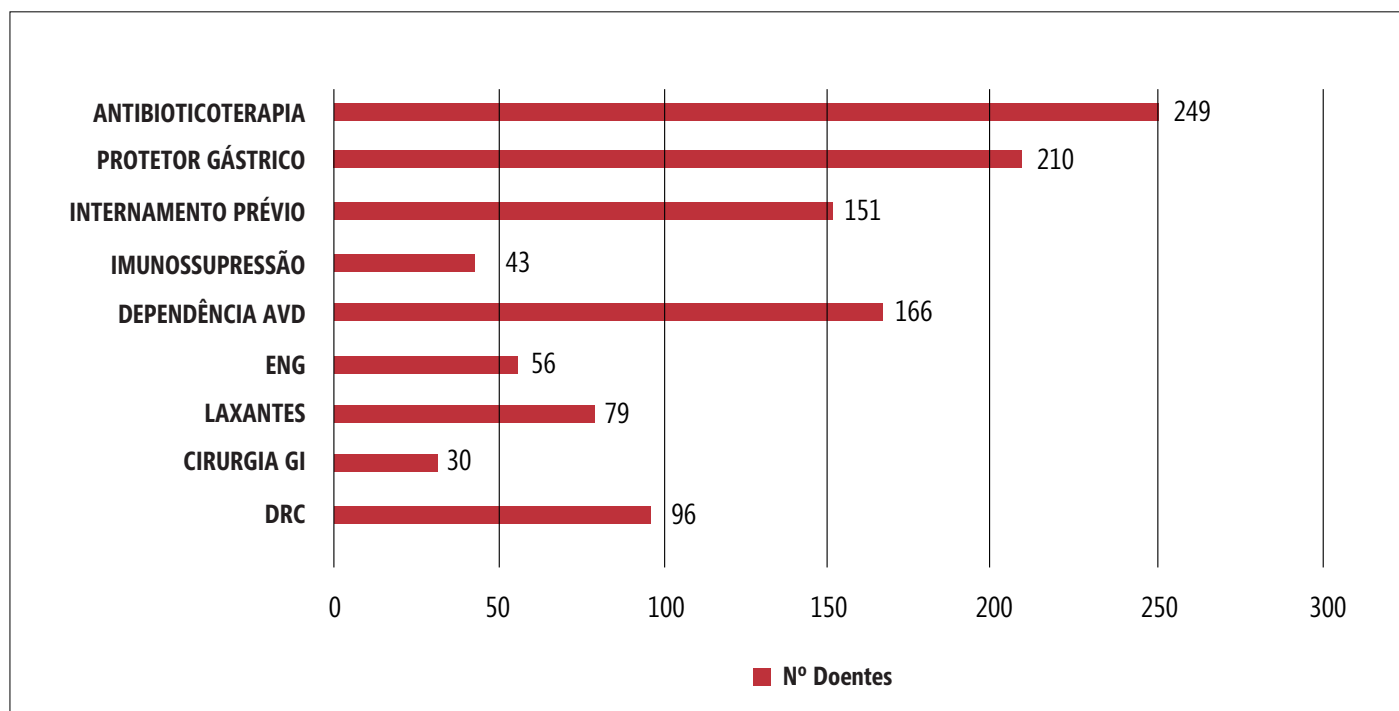


FIGURA 1 - Número de casos por fatores de risco.

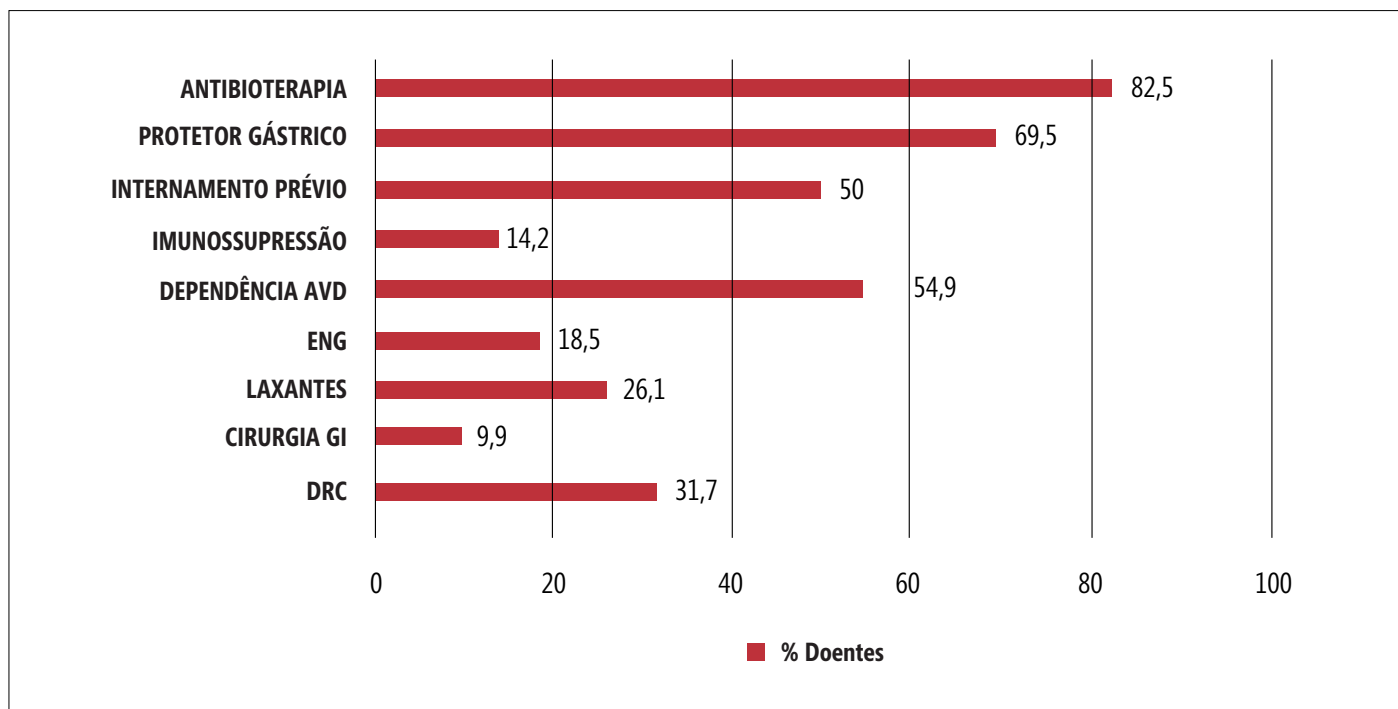


FIGURA 2 - Percentagem de prevalência dos factores de risco.

Serviço com maior prevalência foi o Serviço de Medicina, destacando que a maioria dos doentes internados neste serviço tinha pluripatologia e co-morbilidades que contribuíram para a gravidade da doença.

A pesquisa de toxina A e B foi realizada em todos os casos. Destes, cerca de 8,5%, tiveram resultados indeterminados, tendo sido realizado estudo cultural, com isolamento mais frequente do ribotipo 027, associado a maior virulência e um comportamento epidemiológico mais agressivo de acordo com o reportado na literatura. <sup>(12)</sup>

Ficou demonstrado que a idade avançada é um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia, como já tem sido exposto em vários estudos realizados em Portugal e no exterior, sendo a média de idades neste estudo de 78,42 ± 12,1 anos.

Também foi constatada uma alta relação com o consumo de antibióticos nos 3 meses prévios ao diagnóstico, sendo o fator de risco mais importante para desenvolver DDCD.

O grupo antibiótico com associação mais forte ao desenvolvimento de DDCD, foi o dos betalactâmicos, seguido do grupo das quinolonas. Tal como na literatura, estas duas classes antibióticas foram consideradas, nos últimos tempos,

como os grupos de antibióticos mais frequentemente associados ao desenvolvimento de colite pseudomembranosa. <sup>(5)</sup>

Os outros factores de risco mais relevantes no desenvolvimento da infecção por *C. difficile* foram a medicação crónica com protetores gástricos, a dependência de terceiros nas actividades de vida diárias e o internamento hospitalar prévio.

A maioria dos doentes desenvolveu a infecção durante a permanência na instituição hospitalar, apresentando como sintoma principal a diarreia. Mais de metade dos doentes apresentava pelo menos um critério de gravidade (choque, megacólon tóxico, ileus paralítico, leucocitose > 15000 e creatinina sérica > 1,5mg/dl).

A terapêutica de primeira linha foi metronidazol oral, seguida de vancomicina 125mg oral. A escolha da terapêutica nos casos graves foi mais variável, e na maioria dos casos não foi de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID).

A mortalidade global do presente estudo foi de 33,7%, que foi muito superior a taxa de mortalidade descrita na literatura que é de 0,5 a 3%. <sup>(6)</sup> Não foi possível determinar a mortalidade diretamente relacionada com a infecção por *C. diffi-*

*cille*. Foi demonstrado correlação da mortalidade com a idade do doente, o grau de dependência nas actividades da vida diária, a imunossupressão e a origem da infecção. Não se demonstrou correlação da mortalidade com o esquema antibiótico instituído.

Por último, a taxa de recidiva foi de 14,5%, tendo reportado casos com até cinco recidivas. Mostrou-se correlação da recidiva com a origem da infecção e o número de dias de hospitalização do episódio inicial (maior incidência de recidiva nos doentes com menor número de dias de internamento). Nestes casos o tratamento mais frequente foi a vancomicina 125mg oral e a taxa de mortalidade foi de 26,8%.

## CONCLUSÕES

Neste estudo foi possível demonstrar um aumento importante da incidência da DDCD nos últimos anos. Foi também possível identificar os principais factores de risco para a infecção por *C. difficile*, nomeadamente a idade avançada, antibioterapia e internamento hospitalar prévio, a dependência nas actividades de vida diária e a terapêutica crónica com protetores gástricos. A idade, o grau de dependência, a imunossupressão, a origem da infecção e o número de dias de

internamento foram associados a piores *outcomes* (recidiva ou morte).

Os autores enfatizam a importância de um uso assertivo e moderado dos antibióticos com medidas preventivas adequadas para evitar o desenvolvimento desta infeção e da aplicação de medidas rigorosas de controlo da infeção hospitalar. A prevenção da doença passa também pela formação de todos os profissionais de saúde, trabalhadores de instituições de cuidados de saúde e cuidadores acerca de medidas de prevenção da infeção. ▲

*Sem conflitos de interesse a declarar.*

*Sem fontes de financiamento.*

#### Agradecimentos:

Ao Laboratório Clínico e Arquivo do Hospital.

#### Correspondência:

Y. Ruiz Anzola

Avenida General Humberto Delgado, 43 - 1 c

2560-272 Torres Vedras

E-mail: shirleyra@gmail.com

#### BIBLIOGRAFIA

- Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31: 254-63.
- Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, Dhar A, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013 Oct 12; 382(9900): 1249-57.
- Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudo-membranous colitis due to toxin-producing *clostridia*. *N Engl J Med*. 1978; 298(10): 531-4.
- Pereira, NG. Infeção pelo *Clostridium difficile*. *JBM*. Setembro/Outubro 2014; 102 (5).
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium Difficile* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108: 478-498.
- Vieira AM, et al. Diarreia Associada a *Clostridium Difficile* num Hospital Central. *J Port Gastroenterol*. [online]. 2010; 17(1): 10-17.
- Burnham CAB, Carol KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: An ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin. Microbiol Rev*. 2013; 26(3): 604-30.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 422-431.
- Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38; 350-4.
- Viana HL, et al. *Clostridium difficile*: infeção e ribotipo- *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2013; 20(6): 240-242.
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20 (Supplement 2).
- Silva JD, et al. Diarreia associada a *Clostridium difficile* – Casuística de 8 anos. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2012; 19(6): 284-289.
- Dharmajaran T, Sipalay M, Shyamsundar R, Norkus E, Pitchumoni C. Co-morbidity, not age predicts outcome in *Clostridium difficile* colitis. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 198-201.
- Almeida N, Silva N, Parente , Portela F, Gouveia H, Alexandrino B, et al. Colite pseudo-membranosa – uma casuística de internamentos. *J Port Gastroenterol*. 2006; 13: 6-13.
- Portillo-López MI, Castellanos-Urdaibay MA, Cortés-Nava E, Chiprut R. Infección por *Clostridium difficile*/*Clostridium difficile* infection. *Gac Med Mex*. 2002; 138(1): 57-66.
- Lin HJ, Hung YP, Liu HC, Lee JC, Lee CI, Wu YH, et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic *C. difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Apr; 48(2): 183-9.
- Taori SK, Wroe A, Hardie A, Gibb AP, Poxton IR. A prospective study of community-associated *Clostridium difficile* infections: the role of antibiotics and co-infections. *J Infect*. 2014 Aug; 69(2): 134-44.
- Silva Junior M. Recent changes in *Clostridium difficile* infection. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2012; 10(1): 105-109.

#### NOTÍCIAS · NEWS

### ► COMISSÃO EUROPEIA APROVA A UTILIZAÇÃO DO ACETATO DE ESLICARBAZEPINA EM DOENTES ADULTOS RECENTEMENTE DIAGNOSTICADOS COM CRISES EPILÉTICAS PARCIAIS

BIAL anunciou em 22/06/2017 que a Comissão Europeia aprovou a utilização do seu antiepiléptico (acetato de eslicarbazepina) de toma única diária como monoterapia no tratamento de pacientes adultos recentemente diagnosticados com crises epiléticas parciais. O acetato de eslicarbazepina estava já aprovado na Europa como terapêutica adjuvante em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária. O acetato de eslicarbazepina representa o primeiro fármaco de patente nacional. Fruto da aposta da BIAL em Investigação & Desenvolvimento (I&D), este medicamento para a epilepsia representou um marco histórico para a indústria farmacêutica portuguesa quando, em 2009, foi aprovado pela Comissão Europeia. Já em 2013, este medicamento foi também aprovado pelo regulador norte-americano, a FDA - Food and Drug Administration. Atualmente, o acetato de eslicarbazepina é comercializado em vários países europeus (entre os quais o Reino Unido, Alemanha, Itália, Espanha e França) e nos EUA e Canadá.