
Artigo Original / Original Article

COLITE PSEUDOMEMBRANOSA - UMA CASUÍSTICA DE INTERNAMENTOS*

N. ALMEIDA¹, N. SILVA², F. PARENTE², F. PORTELA¹, H. GOUVEIA¹, B. ALEXANDRINO², J. ALVES MOURA², D. FREITAS¹.

Resumo

Introdução: A colite pseudomembranosa (CPM) é uma doença infecciosa que surge geralmente na sequência de antibioterapia prévia.

Objetivos: Caracterizar os doentes com CPM em dois Serviços de um Hospital Central.

Material e Métodos: Consideraram-se os doentes internados num Serviço de Medicina (SM) e num de Gastroenterologia (SGE) com diagnóstico principal ou secundário de CPM, entre Janeiro/1995 e Julho/2003, registando-se a idade, sexo, clínica, antibióticos (AB) e outros factores de risco, processo de diagnóstico, complicações e tratamento.

Resultados: considerámos 80 doentes (43-SGE; 37-SM); média etária - 68,6 ± 17,7 anos; sexo masculino - 52,5%; Antibioterapia nos 3 meses prévios - 85%; tempo médio de AB 10,5 ± 6,1 dias. AB mais implicados: cefalosporinas, amoxicilina/ácido clavulânico e quinolonas.

Factores de Risco Associados: insuficiência renal (22,5%), insuficiência cardíaca (22,5%); doente previamente acamado (36,3%).

Métodos de Diagnóstico: pesquisa de toxina - 58 doentes (em 36); colonoscopia - 62 (em 53); cultura - 23 (em 16). A mortalidade foi de 18,8% (n=15); recorrências - 10% (n=8).

Terapêutica: metronidazol - 37 doentes (46,3%); vancomicina - 24 (30%); metronidazol + vancomicina - 12 (15%).

Diferenças entre Serviços: média etária (SM - 72,9 e SGE - 64,9); motivo de internamento (SGE - distúrbios intestinais, SM - infecção respiratória); métodos de diagnóstico (colonoscopia mais no SGE); terapêutica (SM - metronidazol; SGE - vancomicina e metronidazol + vancomicina).

Conclusões: A CPM atinge doentes mais idosos que geralmente foram submetidos a antibioterapia prévia, sobretudo com β-lactâmicos. Considerados dois Serviços verificaram-se diferenças quanto à faixa etária, co-morbilidades e factores de risco, implicando assim opções diagnósticas e terapêuticas distintas.

Summary

Introduction: pseudomembranous colitis (PMC) is an infectious disease that generally begins after antibiotic treatment.

Objectives: Characterize the patients with PMC in two Services of a Central Hospital.

Material and Methods: we considered the patients admitted in a Medicine (MS) and in a Gastroenterology (GES) Service with primary or secondary diagnosis of PMC, between January/1995 and July/2003 and registered the age, gender, clinical presentation, antibiotics (AB) and other risk factors, diagnostic procedures, complications and treatment.

Results: we considered 80 patients (43 - GES and 37 - MS); Mean age - 68,6 ± 17,7 years; 52,5% were male; Antibiotic treatment in the previous 3 months - 85%; Mean time of antibiotic treatment - 10,5 ± 6,1 days.

Most Commonly Involved Antibiotics: cephalosporins, amoxicillin/clavulanic acid and quinolones.

Associated risk factors: renal insufficiency (22,5%); cardiac insufficiency (22,5%); previously dependent patient (36,3%).

Diagnostic procedures: toxin search - 58 patients (in 36), colonoscopy - 62 (in 53); culture - 23 (in 17). The mortality rate was 18,8% (n = 15); recurrence rate - 10% (n = 8).

Therapeutics: metronidazol - 37 patients (46,3%); vancomycin - 24 (30%); metronidazol + vancomycin - 12 (15%).

Differences Between Services: mean age (MS - 72,9 and GES - 64,9); admission criteria (GES - intestinal disorders, MS - respiratory infections); diagnostic procedures (colo-noscopy more frequent in GES); therapeutic options (MS - metronidazol; GES - vancomycin and metronidazol + vancomycin).

Conclusions: PMC is more common in older patients that were generally submitted to previous antibiotic treatment, especially with β-lactamics. Considering two distinct Services we observed differences concerning age, co-morbidity and risk factors that implied distinct diagnostic and therapeutic approaches.

GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 6-13

INTRODUÇÃO

O *Clostridium difficile*, principal agente etiológico da colite pseudomembranosa (CPM), é um bacilo gram

positivo, anaeróbio e esporulado, descoberto em 1935 por Hall e O'Toole na flora intestinal de recém-nascidos

(1) Serviço de Gastroenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

(2) Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

* Trabalho apresentado no XXIV Congresso Nacional de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva.

Recebido para publicação: 23/03/2005

Aceite para publicação: 09/09/2005

sadios e que só na década de 70 foi identificado como responsável por esta entidade (1). Dos doentes infectados pelo *C. difficile* só 1 a 5% desenvolvem colite pseudomembranosa e uma grande maioria permanece assintomática (2).

Em relação às taxas de colonização, sabe-se que o *C. difficile* está presente em 15 a 70% dos recém-nascidos, 3 a 8% dos adultos saudáveis e 20% dos adultos hospitalizados (3, 4). Nestes últimos o risco de contrair a infecção parece ser directamente proporcional à duração da estadia hospitalar (5), pelo que a colite pseudomembranosa pode ser considerada uma patologia frequentemente nosocomial.

Os principais factores de risco para a aquisição de infecção são 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, a insuficiência cardíaca e a hepatopatia crónica, utilização de sonda nasogástrica, utilização de medicação anti-ácida ou de laxantes, cirurgia abdominal ou quimioterapia prévias, imobilização prolongada e institucionalização (5, 6, 7 e 8).

A infecção por *C. difficile* é a principal causa de diarreia associada a antibióticos representando cerca de 20% dos casos (9). Os antibióticos provocam alteração da flora intestinal normal permitindo a colonização pelo *C. difficile* que, em condições apropriadas, através da produção das suas duas toxinas A e B, leva a ocorrência da sintomatologia. Na literatura os principais antibióticos implicados são a ampicilina, as cefalosporinas e a clindamicina. Contudo, qualquer antibiótico pode estar envolvido, incluindo mesmo a vancomicina e o metronidazol que são frequentemente utilizados no tratamento desta patologia. Os sintomas podem surgir até 8 a 10 semanas após a suspensão da terapêutica antibiótica (9, 10).

Quando se suspeita desta entidade nosológica pode-se recorrer a vários métodos de diagnóstico como o ensaio de citotoxicidade celular *in vitro*, os ensaios enzimáticos (ELISA), os testes de aglutinação em látex e a cultura bacteriana em anaerobiose (9). Nos doentes com quadro clínico moderado a grave, necessitando de diagnóstico urgente e em que a pesquisa de toxinas foi negativa preconiza-se o recurso à pansigmoidoscopia. Esta tem a vantagem de permitir o diagnóstico diferencial com outras patologias como as doenças inflamatórias intestinais e possibilitar a avaliação da gravidade da situação (11).

Convém referir que, para além do *Clostridium difficile*, também o *Clostridium perfringens*, o *Staphylococcus aureus* e a *Candida albicans* podem estar implicados na diarreia associada a antibióticos. Por outro lado, as

pseudomembranas podem estar presentes na fase inicial da isquémia intestinal, na infecção por outros microrganismos como a *Escherichia coli* produtora de verotoxinas, *Shigella* e citomegalovirus e na terapêutica com fármacos como a clorpropamida, os agentes citostáticos, o ouro e os anti-inflamatórios não esteróides (8, 9, 12). 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 CPM. São ainda necessárias medidas de suporte e isolamento e, nas situações mais graves ou que persistem após a suspensão dos agentes desencadeantes, deve-se instituir terapêutica específica com metronidazol (quer na forma oral de 250 mg cada 8 horas, quer na forma IV de 500 mg cada 6 h), vancomicina (utilizada exclusivamente na forma oral de 125 mg cada 6 h) ou bacitracina (25000 UI *per os* cada 6 h) (9) embora a taxa de recorrência com esta última seja mais elevada (13). O tratamento deve prolongar-se por 7 a 14 dias.

Trata-se de uma entidade com uma taxa de mortalidade elevada, rondando os 20 a 30% e onde as recorrências são comuns atingindo os 10 a 30% (14, 15).

Perante estas considerações gerais e a constatação de que a incidência de CPM está a aumentar (16, 17), o que parece dever-se ao uso crescente de antibióticos, ao aumento da faixa etária dos doentes hospitalizados e a hospitalizações mais prolongadas (18), resolvemos estudar o impacto desta patologia em dois Serviços do nosso Hospital.

O objectivo principal deste trabalho foi a caracterização dos doentes com diagnóstico de CPM em dois Serviços de um Hospital Central.

Compararam-se os dados obtidos para os dois Serviços para verificar se existiam diferenças na expressão desta patologia nos mesmos uma vez que estes assumem características distintas. Isto permitiu-nos abranger um maior número de doentes e, naturalmente, doentes com diferentes peculiaridades nomeadamente no que diz respeito aos factores de risco implicados.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado num Hospital Central, universitário, com uma ampla carteira de serviços de especialidades médicas e cirúrgicas, incluindo maternidade, tendo um número anual de internamentos superior a 46.000 (Ex.: Ano de 2002 - 46525 internamentos não considerando o Berçário e a Sala de Observações) (19). O Serviço de Medicina considerado é um dos três serviços de Medicina Interna deste Hospital, com 33 camas de internamento, não tendo este sector sub-espe-

cialização e não possuindo unidade de cuidados intensivos. O Serviço de Gastreterologia é constituído no internamento por uma enfermaria de homens e outra de mulheres que no ano de 2002 tinham uma lotação total de 54 camas, complementado por uma unidade de cuidados intensivos com 4 camas.

Os doentes para estudo foram seleccionados após pesquisa na base de dados dos Grupos de Diagnósticos Homogêneos (GDH), utilizando como critério o internamento no Serviço de Medicina (SM) ou no Serviço de Gastreterologia (SGE), com diagnóstico principal ou secundário de CPM codificado na folha de alta (codificação CID-9-MC: 008.45). Foi considerado o período de Janeiro de 1995 a Julho de 2003. Neste intervalo estavam registados na base de dados 9330 episódios de internamento no SM com uma média etária de 61,16 anos e 15344 episódios de internamento no SGE com uma média etária de 58,42 anos.

Foram consultados os respectivos 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 complementado de um ou mais dos seguintes métodos: pesquisa de citotoxina, cultura e/ou colonoscopia.

Os parâmetros considerados para estudo foram a idade, sexo, motivo de internamento, medicação prévia com antibióticos nos últimos três meses, tipo e número de antibióticos utilizados, motivo de antibioterapia, existência de outros factores predisponentes (insuficiência renal, cardíaca ou hepática, cirurgia abdominal prévia, alimentação por sonda nasogástrica, fármacos supressores da secreção ácida gástrica, quimioterapia, neoplasias hematológicas, queimaduras recentes, situação de acamado previamente), quadro clínico (número de dejectões, dor abdominal, febre, presença de sangue, muco ou pus nas fezes) e laboratorial (albuminémia, nº de leucócitos), processo de diagnóstico, complicações, evolução e tratamento. Comparar-se os dados dos dois Serviços envolvidos.

Estabeleceu-se existir leucocitose quando os valores de leucócitos eram ≥ 11 G/L e hipoalbuminémia quando os valores de albumina eram $< 3,5$ g/dl.

Os cálculos estatísticos foram efectuados com base no software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 11.5)*. Os valores das variáveis contínuas

foram expressos em média \pm desvio padrão e representadas em intervalos de frequências. A comparação de médias para variáveis contínuas foi efectuada por intermédio do Teste t de Student e a comparação de proporções recorrendo ao Teste Exacto de Fisher quando as frequências esperadas eram inferiores a 5 ou o Teste de χ^2 se superiores a 5. Considerou-se existir significância estatística para um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período de tempo considerado foram identificados 85 doentes com diagnóstico principal ou secundário de CPM. No entanto, após revisão dos processos clínicos só 80 foram considerados para estudo, sendo os restantes excluídos por falta de dados. Quarenta e dois eram do sexo masculino (52,5%) e trinta e oito do sexo feminino (47,7%). A média de idades era de $68,6 \pm 17,7$ anos (14-94 anos). A distribuição por Serviços é apresentada no Quadro 1.

Sessenta e oito doentes, ou seja, 85% dos doentes estudados, tinham informação de terem sido submetidos a antibioterapia prévia nos últimos três meses. Destes, 41,2% receberam mais do que um antibiótico. O tempo médio de antibioterapia foi de $10,5 \pm 6,1$ dias. O tempo médio que decorreu entre o início da utilização do antibiótico e o início da sintomatologia foi de 16,7 dias (2-90 dias). Os antibióticos mais utilizados foram as cefalosporinas, a associação amoxicilina/ácido clavulânico e as quinolonas. Estes três grupos de antibióticos foram empregues como primeira linha em 70,6% dos doentes medicados. Para todos estes parâmetros não se encontraram diferenças significativas entre os dois subgrupos.

Relativamente às causas de prescrição dos antibióticos as mais importantes foram as infecções respiratórias e as infecções urinárias (44,1% dos casos). Nos Quadros 2 e 3, são apresentados os parâmetros da antibioterapia prévia, complementados pelos motivos de prescrição no Quadro 4.

Em 78,8% dos doentes foram identificados outros factores de risco para além da possível antibioterapia e em 58,8% estavam mesmo presentes dois ou mais. A importância desses factores de risco que não a idade e a

Quadro 1 - Distribuição dos doentes pelos Serviços de Medicina e Gastreterologia

	Serviço de Medicina	Serviço de Gastreterologia	Total
Nº Doentes	37	43	80
Sexo Masculino/ Feminino	20 (54,1%) / 17 (45,9%)	22 (51,2%) / 21 (48,8%)	42 (52,5%) / 38 (47,5%)
Média Idades (anos)	$72,9 \pm 15,9^*$	$64,9 \pm 18,5^*$	$68,6 \pm 17,7$

* $p < 0,05$.

Quadro 2 - Número de antibióticos utilizados

N.º de Antibióticos	N.º total de pacientes (%)
0	12 (15%)
1	40 (50%)
2	20 (25%)
3	3 (3,8%)
>4	5 (6,2%)

antibioterapia prévia está expressa no Quadro 5 e aqueles para os quais se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os dois subgrupos de doentes foram o *status* de imobilização prolongada (previamente acamado), mais comum no Serviço de Medicina e a utilização de fármacos supressores da secreção ácida gástrica, mais comum no Serviço de Gastroenterologia.

Os principais motivos de internamento no subgrupo de doentes do SM foram as infecções respiratórias, a insuficiência renal aguda e a síndrome febril indeterminada (51,3% do total). As alterações do foro gastro-intestinal (diarreia, rectorragias e hematoquésias) representaram 21,3 % dos internamentos neste subgrupo mas foram responsáveis por 60,5% dos internamentos no subgrupo dos doentes do SGE ($p < 0,05$). No global, 13,8% ($n=11$) dos doentes foram internados já com a suspeita de CPM e 42,5% ($n=34$) com sintomas compatíveis.

As características clínicas e laboratoriais (leucócitos, albumina) são apresentadas no Quadro 6. No SGE 51,2% dos doentes tinham contagem leucocitária normal à admissão mas o mesmo só sucedia em 16,2% dos doentes do SM ($p < 0,05$). Contudo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na média de leucócitos para os 2 subgrupos ao contrário do que sucedeu com as médias obtidas para a albumina sérica. Aliás, a percentagem de doentes com hipoalbuminémia severa ($\leq 1,9$ g/dl) foi mais significativa no SM.

A diarreia ocorreu em 57 (71,3%) doentes com um n.º médio de 5,6 (1 a 20) dejeções/dia. Quarenta e seis doentes (57,5%) apresentavam sangue, muco ou pus nas fezes, trinta e cinco (43,8%) cólicas abdominais e trinta e seis (45%) febre. Esta última foi mais frequente no SM do que no SGE ($p < 0,05$).

Quadro 4 - Motivos de antibioterapia

	Total*	Medicina*	Gastro*
Infecção respiratória	17 (25%)	11 (33,3%)	6 (17,1%)
Síndrome febril	7 (10,3%)	6 (18,2%)	1 (2,9%)
Infecção Urinária	13 (19,1%)	6 (18,2%)	7 (20%)
Profilaxia (pré-procedimentos invasivos)	9 (13,3%)	2 (6,1%)	7 (20%)
Gastroenterite	6 (8,8%)	1 (3%)	5 (14,3%)
Colecistite Aguda	3 (4,4%)	1 (3%)	2 (5,7%)
Outros	13 (19,1%)	6 (18,2%)	7 (20%)

*Estas percentagens são referentes ao n.º de doentes submetidos a antibioterapia.

Quadro 3 - Tipo de antibióticos utilizados

N.º de Antibióticos	N.º total de pacientes (%)*
Cefalosporinas	27 (39,7%)
Amoxicilina/Ácido Clavulânico	24 (35,3%)
Quinolonas	14 (20,6%)
Imipenem	11 (16,2%)
Cotrimoxazol	7 (10,3%)
Aminoglicosídeos	5 (7,4%)
Macrólidos	1 (1,5%)
Vancomicina	5 (7,4%)
Metronidazol	2 (2,9%)
Clindamicina	3 (4,4%)
Outros	2 (2,9%)

*Estas percentagens são referentes ao n.º de doentes submetidos a antibioterapia.

Quando considerámos os meios complementares de diagnóstico (Quadro 7) verificámos que a pesquisa de toxina foi realizada em 58 doentes e resultou positiva em 36 (62,1%), a colonoscopia em 62 doentes com resultado positivo em 53 (85,5%) e a cultura em 23 sendo positiva em 16 (69,6%). Quando comparámos a colonoscopia com a pesquisa de toxina verificámos que a primeira foi positiva em 17 doentes em que a segunda tinha sido negativa e a concordância entre os dois métodos é de 39,5%. De referir que 4 doentes tinham apenas cultura positiva com pesquisa de toxina negativa e colonoscopia negativa ou não realizada. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas nos resultados obtidos (positivo vs negativo) para os dois subgrupos quando se considerou cada um dos métodos de diagnóstico isoladamente.

Analisados os dois serviços constatámos que 93% dos doentes do SGE foram submetidos a colonoscopia mas o mesmo só aconteceu em 59,5% dos doentes do SM ($p < 0,05$). Já a cultura foi realizada em 40,5% dos doentes do SM e só em 18,6% dos doentes do SGE ($p < 0,05$).

Quanto às opções terapêuticas o metronidazol foi utilizado isoladamente em 46,3% dos doentes, a vancomicina em 30% e a associação vancomicina com metronidazol em 15%. As diferenças registadas entre os dois serviços estão expressas na Quadro 8 verificando-se que o metronidazol foi a opção terapêutica preferida no SM ($p < 0,05$).

Quadro 10 - Importância dos diversos Factores de Risco

Factores de Risco	Total (n=80)	Medicina Interna (n=37)	Gastrenterologia (n=43)	Sig.
Insuficiência Renal	18 (22,5%)	10 (27%)	8 (18,6%)	NS
Hepatopatia	8 (10%)	3 (8,1%)	5 (11,6%)	NS
Insuficiência Cardíaca	18 (22,5%)	8 (21,6%)	10 (23,3%)	NS
Neoplasia Hematológica	6 (7,5%)	3 (8,1%)	3 (7%)	NS
Cirurgia	17 (21,3%)	6 (16,2%)	11 (25,6%)	NS
Quimioterapia	2 (2,5%)	1 (2,7%)	1 (2,3%)	NS
Alimentação Enteral	20 (25%)	11 (29,7%)	9 (20,9%)	NS
Supressão da secreção ácida gástrica	23 (28,8%)	6 (16,2%)	17 (39,5%)	p<0,05
Acamado	29 (36,3%)	19 (51,4%)	10 (23,3%)	p<0,05

NS - sem significância estatística.

As complicações mais frequentes foram a desidratação (7,5%) e o megacólon tóxico (2,5%). A taxa de recorrências foi de 10% sendo mais elevada no SM (13,5%) do que no SGE (7%) mas esta diferença não se revelou significativa.

A mortalidade foi de 18,8% (n=15) com uma percentagem de 21,6% (n=8) no SM e 16,3% (n=7) no SGE (p>0,05). A mortalidade foi superior no grupo dos doentes acamados rondando os 31% (11,8% nos doentes não acamados) (p<0,05).

DISCUSSÃO

O espectro de doenças associadas com a infecção pelo *Clostridium difficile* varia desde a diarreia ligeira sem manifestações sistémicas até à colite fulminante. Os casos apresentados no nosso estudo representam uma das manifestações extremas da infecção, ou seja, a

Colite Pseudomembranosa. Visto que o ponto de partida para o diagnóstico foi o quadro clínico depois complementado por um ou mais meios auxiliares de diagnóstico é óbvio que as formas assintomáticas de infecção assim como as formas ligeiras e sem rebato sistémico apreciável acabaram geralmente por não ser diagnosticadas. Por outro lado, a selecção inicial centrada nos diagnósticos codificados que constam no relatório de alta e a natureza retrospectiva do estudo têm como limitação a eventual subvalorização do impacto real desta patologia na população abrangida pelos dois Serviços. Durante o período de tempo a que o estudo diz respeito a prevalência foi de 10 novos casos por ano. Este valor foi inferior ao registado noutros estudos idênticos mas em que o número de camas envolvido é superior (20, 21) pelo que considerando a relação número de casos/cama acabamos por ter um valor de 1,2 casos/ 10 camas de internamento/ ano enquanto o estudo de Moshkowitz *et al* apresenta um valor que corresponde a 0,7 casos/10 camas de internamento/ano.

Quadro 6 - Quadro clínico e laboratorial

Clínica	Total	Medicina Interna	Gastrenterologia	Sig.
Sinais e Sintomas				
- Diarreia	57 (71,3%)	28 (75,7%)	29 (67,4%)	NS
- Muco, sangue ou pus nas fezes	46 (57,5%)	22 (59,5%)	24 (55,8%)	NS
- Dor abdominal tipo cólica	35 (43,8%)	17 (45,9%)	18 (41,9%)	NS
- Febre	36 (45%)	28 (75,7%)	8 (18,6%)	p<0,05
Parâmetros Laboratoriais				
- Leucócitos (por mm ³)	15,3 ± 9,2	16,6 ± 7,4	14,2 ± 10,5	NS
≤ 10,9	28 (35%)	6 (16,2%)	22 (51,2%)	P<0,05
11-19,9	31 (38,8%)	19 (51,4%)	12 (27,9%)	P<0,05
≥ 20	19 (23,8%)	11 (29,7%)	8 (18,6%)	NS
- Albumina (g/dl)	2,6 ± 0,8	2,3 ± 0,6	2,8 ± 0,8	p<0,05
≤ 1,9	16 (20%)	11 (29,7%)	5 (11,6%)	p<0,05
2-3,4	53 (66,3%)	24 (64,9%)	29 (67,4%)	NS
≥ 3,5	8 (10%)	1 (2,7%)	7 (16,3%)	NS

Quadro 7 - Meios Complementares de Diagnóstico

	Total	Medicina	Gastrenterologia	Sig.
Pesquisa de Toxina				
Positiva	36 (45%)	19 (51,4%)	17 (39,5%)	NS
Negativa	22 (27,5%)	8 (21,6%)	14 (32,6%)	NS
Não Realizada	22 (27,5%)	10 (27%)	12 (27,9%)	NS
Colonoscopia				
Positiva	53 (66,3%)	20 (54,1%)	33 (76,7%)	NS
Negativa	9 (11,3%)	2 (5,4%)	7 (16,3%)	NS
Não Realizada	18 (22,4%)	15 (40,5%)	3 (7%)	p<0,05
Cultura				
Positiva	16 (20%)	12 (32,4%)	4 (9,3%)	NS
Negativa	7 (8,8%)	3 (8,1%)	4 (9,3%)	NS
Não Realizada	57 (71,2%)	22 (59,5%)	35 (81,4%)	p<0,05

O nosso estudo mostra que a idade avançada é um factor de risco para o desenvolvimento desta patologia corroborando vários outros estudos mais abrangentes (22). De facto, a média etária dos doentes nos dois Serviços foi de $68,6 \pm 17,7$ anos com 75% dos doentes com mais de 65 anos de idade. Esta média etária foi mais elevada no Serviço de Medicina do que no Serviço de Gastrenterologia o que estará relacionado com as diferenças etárias dos doentes abrangidos por estes dois Serviços.

No que diz respeito aos motivos de internamento, os doentes do Serviço de Medicina foram geralmente internados por patologias diversas, nomeadamente infecções respiratórias e síndrome febril, enquanto a maioria dos doentes do Serviço de Gastrenterologia foi internado por suspeita de colite pseudomembranosa ou alterações do foro gastro-intestinal. Isto não é de estranhar pois são serviços com características distintas que coexistem no mesmo Hospital logo, será natural que as patologias mais específicas sejam direccionadas para o Serviço de Gastrenterologia.

A existência de terapêutica prévia com antibióticos foi o principal factor de risco para o desenvolvimento de Colite Pseudomembranosa pois 85% dos doentes foram submetidos à mesma nos 3 meses que precederam o desenvolvimento da colite pseudomembranosa. Para estes doentes o tempo médio de utilização do antibiótico foi de $10,5 \pm 6,1$ dias. Isto está em perfeita concordância com outros estudos realizados sobre colite pseudomem-

branosa que apontam também os antibióticos como o principal factor de risco (20,23).

Os antibióticos mais implicados foram as cefalosporinas, a amoxicilina/ácido clavulânico e as quinolonas. De facto, estes foram considerados nos últimos tempos como os grupos de antibióticos mais frequentemente associados ao desenvolvimento de colite pseudomembranosa (20) mas, não nos podemos esquecer que na prática clínica corrente estes antibióticos são dos mais utilizados. Quanto à clindamicina, anteriormente considerada o principal factor etiológico da colite pseudomembranosa, surgiu como antibiótico potencialmente desencadeante em apenas 3 doentes o que provavelmente resultou de um declínio na sua utilização e não de um decréscimo no seu potencial para favorecer a infecção por *Clostridium difficile* e desenvolvimento de colite pseudomembranosa.

No que concerne aos outros factores de risco considerados, verificámos que 3/5 dos doentes apresentavam pelo menos dois deles e salienta-se o facto de que 36,3% dos doentes já estavam previamente acamados. É lícito admitir que os doentes acamados seriam tendencialmente doentes institucionalizados ou com polipatologia e, como tal, um grupo de risco para o desenvolvimento de colite pseudomembranosa. No Serviço de Medicina mais de metade dos doentes encontravam-se nesta situação e tinham polipatologia o que terá contribuído para a gravidade da doença neste subgrupo. Também 31 % dos doentes acamados viriam a falecer pelo que este será

Quadro 8 - Terapêutica utilizada

	Total	Medicina	Gastrenterologia	Sig.
Metronidazol	37 (46,3%)	22 (59,5%)	15 (34,9%)	p <0,05
Vancomicina	24 (30%)	8 (21,6%)	16 (37,2%)	NS
Metronidazol + Vancomicina	12 (15%)	5 (13,5%)	7 (16,3%)	NS
Nenhum	7 (8,7%)	2 (5,4%)	5 (11,6%)	NS

um factor de mau prognóstico nos doentes que padecem de colite pseudomembranosa.

Para além dos antibióticos há vários outros factores que podem interferir com a flora gastro-intestinal normal e favorecer a infecção pelo *Clostridium difficile*. A nutrição entérica por sonda nasogástrica é um desses factores (20) e terá contribuído para a colonização pelo *Clostridium difficile* em 25% dos nossos doentes.

A nutrição entérica poderá favorecer o desenvolvimento da colite pseudomembranosa devido à manipulação frequente da sonda nasogástrica pelo pessoal hospitalar facilitando a transmissão dos esporos. Como estes são bastante resistentes e a contaminação ocorre por via directa são fundamentais medidas de higiene e desinfeção hospitalar no sentido de evitar a transmissão desta infecção.

Do mesmo modo, a utilização de fármacos supressores da secreção ácida gástrica terá favorecido a ocorrência da colite pseudomembranosa em 28,8% dos doentes. O papel destes fármacos é ainda contraditório pois há estudos com resultados distintos (24, 25).

A diarreia foi o sintoma mais comum seguindo-se a presença de sangue, muco ou pus nas fezes, a febre e as dores abdominais tipo cólica. A febre estava presente na maioria dos doentes do Serviço de Medicina. Este será mais um dado a favor da maior gravidade da colite pseudomembranosa neste subgrupo de doentes.

A leucocitose periférica é considerada típica da colite pseudomembranosa e foi identificada como factor predictivo da mesma em pacientes com diarreia (26). No nosso estudo 62,6% dos doentes apresentavam leucocitose periférica o que corresponde a uma taxa similar à verificada em outros estudos do género (21, 26). Mais uma vez, a leucocitose foi mais frequente no Serviço de Medicina o que constitui um dado adicional a favor da maior gravidade da doença neste subgrupo.

Contudo, convém relembrar que 69,7 % dos doentes do Serviço de Medicina foram internados por patologia infecciosa ou potencialmente infecciosa pelo que a febre e a leucocitose poderiam estar relacionadas com a infecção inicial e não propriamente com a Colite Pseudomembranosa que depois se veio a desenvolver.

A hipoalbuminémia estava presente em 90% dos doentes. Vários estudos prévios demonstraram que a presença de hipoalbuminémia no momento do diagnóstico é um factor de mau prognóstico (15) o que aponta para a gravidade da doença no nosso grupo de estudo. Vinte por cento dos doentes apresentavam mesmo uma hipoalbuminémia severa, inferior a 2 g/dl.

Quanto aos procedimentos diagnósticos a colonoscopia foi mais utilizada no Serviço de Gastrenterologia o que seria de esperar pela mais fácil disponibilidade da mesma. Ela permite avaliar logo a gravidade da doença

pelo grau de atingimento da mucosa e facilita a obtenção de amostras para estudo histológico. Deste modo, a colonoscopia pode ser extremamente útil na orientação de doentes hospitalizados com diarreia (11).

De salientar que no nosso estudo a pesquisa de toxina de *Clostridium difficile* foi negativa em 17 doentes com doença confirmada endoscopicamente. Salienta-se assim a baixa sensibilidade da técnica de pesquisa de toxina por imunoensaio enzimático que ronda os 69 a 87% (27) pelo que a percentagem de falsos negativos pode cifrar-se nos 31%. Desta forma, perante um elevado grau de suspeição clínica é preferível complementar o estudo com outros meios mesmo que mais demorados e iniciar de imediato terapêutica com metronidazol sobretudo se não for possível suspender o antibiótico em curso ou se a diarreia não ceder à suspensão do mesmo.

Quatro dos doentes apresentavam apenas cultura positiva com pesquisa de toxina negativa. Ora, a cultura só por si não distingue as estirpes patogénicas das não patogénicas. Assim, nestes doentes estabeleceu-se o diagnóstico essencialmente pelo quadro clínico sugestivo assumindo-se que o *Clostridium difficile* que estava presente nas fezes seria produtor de toxinas. Nestes casos seria extremamente importante repetir a pesquisa de toxina em mais 1 a 2 amostras fecais o que aumentaria a acuidade diagnóstica.

A principal complicação encontrada foi a desidratação e nenhum dos doentes foi submetido a cirurgia de emergência.

A taxa de recorrências cifrou-se nos 10% correspondendo ao limite inferior referido na literatura (10 a 30%) (14, 15). Não nos podemos esquecer que por vezes as recorrências, se de baixa gravidade, podem ser dirimidas em âmbito de ambulatório pelo que a taxa apresentada poderá ser inferior ao valor real. Quando considerámos o Serviço de Gastrenterologia isolado esta taxa de recorrência foi ainda mais baixa o que poderá dever-se ao facto de se tratarem de doentes mais jovens e com menos patologias associadas.

No global o metronidazol foi o fármaco mais utilizado no tratamento. No entanto, no Serviço de Gastrenterologia deu-se preferência à vancomicina. Esta destrói o *Clostridium difficile* mesmo em baixas concentrações e quando administrada por via oral praticamente não é absorvida, ao contrário do que sucede com o metronidazol, pelo que os seus efeitos secundários são praticamente nulos (28). Contudo a vancomicina é mais dispendiosa e a sua utilização por via oral favorece a colonização e infecção por estirpes de enterococos resistentes à mesma pelo que pode ser mais vantajoso utilizar o metronidazol. Com os dados disponíveis não podemos afirmar se o facto de a vancomicina ter sido mais utilizada no Serviço de Gastrenterologia terá influ-

enciado as menores taxas de mortalidade e recorrência verificadas neste serviço.

A taxa de mortalidade foi de 18,8% correspondendo a um valor inferior ao intervalo de 20 a 30% que vem referenciado na literatura (10, 19). Esta taxa de mortalidade foi superior no Serviço de Medicina (21,6%) o que estará correlacionado com as razões supracitadas para explicar as diferenças em termos de recorrências.

Em conclusão, a Colite Pseudomembranosa é uma importante complicação da terapêutica com antibióticos, muitas vezes nosocomial, que atinge sobretudo uma faixa etária mais avançada, com vários factores de risco e que acarreta uma morbidade e mortalidade significativas. Nos dois Serviços considerados existem diferenças quanto aos doentes que constituem a sua população alvo no que concerne ao grupo etário, patologias concomitantes e, necessariamente, motivos de internamento. Estas diferenças e as especificidades próprias dos Serviços condicionam abordagens diagnósticas e terapêuticas distintas.

Agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Carlos Tenreiro pela sua prestimosa colaboração.

Correspondência:

N. Almeida
Serviço de Gastrenterologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto e Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telefone: 239 400 438
Fax: 239 482 805

BIBLIOGRAFIA

1. Isusi AM, González E, Gayoso P, Gastelu-Iturri J, Barbeito L, Fernández R. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: experiencia en un hospital secundario. *Med Clin (Barc)* 2003; 1219: 331-3.
2. Reinke CM, Messick CR. Update on *Clostridium difficile* induced colitis. Part I. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1771-81.
3. McFarland LV, Mulligan ME, Kwork RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 204-10
4. Linevsky JK, Kelly CP. *Clostridium difficile* colitis. In: LaMont JT, ed. *Gastrointestinal Infections: Diagnosis and Management*. Marcel Dekker, New York; 1997. p. 293-325.
5. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 265: 1027-34.
6. Cleary RK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1435-49.
7. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 459-77.
8. Jabbar A, Wright RA. Gastroenteritis and antibiotic-associated diarrhea. *Prim Care Clin Office Pract.* 2003; 30: 63-88.
9. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of Pseudomembranous Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177-84.
10. Thielman NM. Antibiotic-Associated Colitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolic R., eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition Churchill Livingstone; 1999. p. 1111-26
11. Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004; 53: 673-7
12. Chitti LD, Roberts-Thomson IC. *Clostridium difficile* colitis (images of interest). *J Gast Hepatol* 2002; 17: 103
13. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-7
14. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 350-4
15. 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
16. Morris A, Jobe B, Stoney M, Deveney C, Deveney K. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: A5-A26
17. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular Trends in Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Disease in the United States, 1987-2001. *J Inf Diseases* 2004; 189: 1585-9
18. Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, Deveney CW, Sheppard BC. *Clostridium difficile* colitis: an increasing hospital-acquired illness. *Am J Surg* 1995; 169: 480-3
19. Relatório do Movimento Assistencial dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Edições Serviço de Estatística, Ano de 2002.
20. Moshkowitz M, Baruch EB, Kline Z, Gelber M, Shimoni Z, Konikoff F. Clinical Manifestations and Outcome of Pseudomembranous Colitis in an Elderly Population in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2004; 6: 201-4.
21. Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE. Epidemiology, clinical manifestations and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 519-23.
22. Buchner AM, Sonnenberg A. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in a large population of hospitalized US military veterans. *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 201-7.
23. Marts BC, Longo WE, Vernava AM 3rd, Kennedy DJ, Daniel GL, Jones I. Patterns and prognosis of *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 837-45.
24. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalised patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 678-84.
25. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 1-15
26. Cooper GS, Lederman MM, Salata RA. A predictive model to identify *Clostridium difficile* toxin in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 80-4
27. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257-62.
28. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile* - Associated Diarrhea. *Arch Intern Med.* 2001; 161(4): 525-33