



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2012/2013

Cristina Miranda Xavier

***Clostridium Difficile*: Uma infeção emergente na comunidade**

Setembro, 2013

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Cristina Miranda Xavier

***Clostridium Difficile*: Uma infeção emergente na comunidade**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmento**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

Setembro, 2013

FMUP

Eu, Cristina Miranda Xavier, abaixo assinado, nº mecanográfico 200705125, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 28/08/2013

Assinatura: Cristina Miranda Xavier

Nome: Cristina Miranda Xavier

Email: mimed07201@med.up.pt

Título da Monografia:

Clostridium Difficile: Uma infeção emergente na comunidade

Orientador:

Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmento

Ano de conclusão: 2013

Designação da área do projeto:

Doenças Infeciosas

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 26/08/2013

Assinatura: Cristina Miranda Xavier

**Em memória de Ermelinda Silva Brito
(15/09/1930 – 26/06/13)**

“Be the change you want to see in the world” - Gandhi

Dedico este trabalho à minha família que sempre me apoiou e aos meus amigos que me ajudaram a não desistir.

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA



Ano letivo: 2012/2013

Área do Projeto: Doenças Infeciosas

Tipologia: Monografia

Nome do(a) Estudante: Cristina Miranda Xavier

Orientador(a): António Carlos Megre Eugénio Sarmiento

Título do Projeto: *Clostridium Difficile*: Uma infeção emergente na comunidade

Agradecimentos: Ao Doutor António Carlos Sarmiento, pela competência com que orientou a minha tese de mestrado e pelo tempo que generosamente dedicou.

RESUMO

***Clostridium Difficile*: Uma infecção emergente na comunidade**

O *Clostridium difficile* (*C. difficile*) é a principal causa de diarreia nosocomial, associada a antibióticos. A incidência e a gravidade da ICD tem aumentado desde 2000, associada tanto a surtos nosocomiais como a casos na comunidade (ICD-AC). A ICD-AC apresenta incidência entre 6,9 a 20 por 100 000 pessoas-ano em vários países e representa 45% dos casos de ICD relatados em Portugal.

É objetivo deste trabalho, rever as informações sobre a ICD-AC, nomeadamente quais os fatores de risco, as formas de contágio e a abordagem diagnóstica.

Os fatores de risco conhecidos para a infecção nosocomial, principalmente a antibioterapia, desempenham um papel importante na ICD-AC. No entanto outros fatores, como o contato com portadores assintomáticos, a emergência de uma estirpe hipervirulenta, ou a contaminação alimentar e ambiental, têm sido apontados para explicar os casos de ICD em pessoas jovens e saudáveis na comunidade.

A ICD-AC foi definida como diarreia com início na comunidade ou até as 48 horas após a admissão hospitalar, sem exposição hospitalar recente (até 12 semanas). Como a sintomatologia pode ser negligenciada, o atraso do diagnóstico pode complicar a infecção, demonstrada por leucocitose e creatinina sérica aumentada.

A evidência científica confirmou a ICD como uma realidade emergente na comunidade, mas ainda subestimada. Para avaliar o impacto real da doença, é urgente uma abordagem diagnóstica mais adequada à comunidade, e a monitorização da incidência através da implementação de programas de vigilância.

Palavras-chave: *Clostridium difficile*, Infecção por *Clostridium difficile*, Infecção adquirida na comunidade, Fatores de risco, Transmissão, Diagnóstico.

ABSTRACT:

***Clostridium difficile*: An emerging infection in community**

Clostridium difficile (*C.difficile*) is the most common cause of nosocomial antibiotic-associated diarrhea. Rates and severity of CDI have increased markedly since the year 2000, associated to nosocomial outbreaks and community acquired infection (CA-CDI). CA-CDI incidence rates ranges 6,9 to 20 per 100 000 person-years in various countries, representing 45% CDI cases in Portugal.

This article aims to review CA-CDI available data about risk factors, transmission and diagnosis approach.

Well-known CDI nosocomial risk factors, mainly antibiotherapy, have a very important role in CA-CDI. However, others risk factors, as contact to asymptomatic carriage, hypervirulent emerging strain or food and environmental contamination, has been mentioned to explain CDI cases in young and healthy people in community

CA-CDI is defined as community-onset or until 48 hours after hospital admission diarrhea, without recent hospital exposure (until 12 weeks). Diagnosis delay due to neglected symptoms, may lead to complicated infection showed by leucocytosis and increased serum creatinin.

CDI is a community emerging reality confirmed by scientific evidency, but still under-estimated. To assess the disease's real impact, is mandatory a more suitable community diagnosis approach and implementation of incidence surveillance programs.

Keywords: *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* infection, Community acquired infection, Risk factor, Transmission, Diagnosis.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 1 |
| 1. INTRODUÇÃO | 2 |
| 2. METODOLOGIA | 3 |
| 3. EPIDEMIOLOGIA | 4 |
| 4. PATOGENIA | 5 |
| 5. FATORES DE RISCO | 6 |
| 5.1. FATORES DE RISCO CONHECIDOS | 6 |
| 5.2. FATORES DE RISCO EMERGENTES | 8 |
| 5.2.1. INIBIDORES DA SECREÇÃO ÁCIDA | 8 |
| 5.2.2. ESTIRPE HIPERVIRULENTA | 9 |
| 5.2.3. PORTADORES ASSINTOMÁTICOS | 9 |
| 5.2.4. CONTAMINAÇÃO ALIMENTAR E AMBIENTAL | 10 |
| 6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | 12 |
| 7. DIAGNÓSTICO | 14 |
| 7.1. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO | 14 |
| 7.2. MEIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO | 15 |
| 8. CONCLUSÃO | 17 |
| 9. BIBLIOGRAFIA | 18 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C. difficile – *Clostridium difficile*

ICD – Infecção por *Clostridium difficile*

ICD-AC - Infecção por *Clostridium difficile* adquirido na comunidade

CPM – Colite pseudomembranosa

CDC – *Center for Disease Control and Prevention*

IDSA – *Infectious Diseases Society of America*

EUA – Estados Unidos da América

DII – Doença inflamatória intestinal

EIA – *Enzyme-linked immunoassays*

CCA – *Cell cytotoxicity assay*

PCR – *polimerase chain reaction*

IBP – Inibidores da bomba de prótons

NAP1/BI/027 – Estirpe hipervirulenta Ribotipo 027, toxintipo III ou BI ou NAP1

***Clostridium Difficile*: Uma infecção emergente na comunidade**

1. INTRODUÇÃO

O *Clostridium difficile* (*C. difficile*) é um bacilo Gram positivo que produz exotoxinas que são patogênicas para os humanos. Esta bactéria é transmitida indiretamente através dos esporos deixados em superfícies com diversas fontes de contágio. A ingestão desses esporos, associada à suscetibilidade da flora intestinal após o uso de antibióticos, pode permitir a colonização do trato intestinal [1]. Esta colonização pode cursar assintomaticamente. Noutros casos poderá haver infecção pelo *C. difficile* (ICD), e causar manifestações que vão desde diarreia a colite pseudomembranosa (CPM), megacólon tóxico, sépsis e morte [2].

A incidência e a gravidade da ICD têm aumentado drasticamente nos EUA e na Europa desde 2000 [3], e a incidência duplicou entre 2000 e 2003, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [4]. A ICD é a primeira causa de diarreia infecciosa no contexto hospitalar. [2]

Em 1978, houve um estudo que detetou casos de colite por *C. difficile* fora do contexto hospitalar e desde 1991 que tem sido colocada a possibilidade de haver casos de diarreia por *C. difficile* adquiridos na comunidade (ICD-AC). [5, 6]. Um estudo em 2008 [7] demonstrou que, em Portugal, aproximadamente metade dos casos de ICD eram ICD-AC (45%), coincidente com outros estudos europeus e americanos (20% a 44%) [3, 7-14].

Reconhecendo a importância desta infecção emergente, é objetivo deste trabalho, rever as informações sobre a ICD-AC, nomeadamente quais os fatores de risco, as formas de contágio e a abordagem diagnóstica.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa na MEDLINE, através da PubMed, utilizando a *query*: ("clostridium difficile"[MeSH Terms] OR "Clostridium difficile infection"[All Fields] OR Clostridium difficile associated disease[All Fields]) AND ("Community acquired infections"[MeSH] OR "Community onset infection"[All Fields]). Os resultados foram limitados aos termos presentes no título e/ou no resumo, às línguas inglesa ou portuguesa, com 122 artigos.

Dos 122 artigos obtiveram-se 36 artigos integrais e mediante análise dos resumos, foram selecionados 27 usando com critérios de inclusão a referência a Infecção por *C. difficile*, infecção adquirida na comunidade, formas de contágio, fatores de risco e meios de diagnóstico. Através da revisão manual das suas referências acrescentaram-se 22 artigos considerados relevantes para esta revisão. Foram ainda consultados 2 guidelines, perfazendo um total de 51 referências a citar.

3. EPIDEMIOLOGIA

Até há alguns anos, os surtos da ICD atingiam fundamentalmente pessoas em ambiente hospitalar e com outros fatores de risco conhecidos e havia pouca informação sobre a infeção com início na comunidade.

Desde 2000 que a prevalência de ICD tem aumentado, principalmente nas pessoas mais suscetíveis [11]. Além disso, tem atingido também grupos de pessoas jovens saudáveis que não apresentavam fatores de risco para ICD [15-17]. Estes novos factos associados ao aumento de casos da ICD em vários países europeus incluindo Portugal [7, 12, 13, 16, 18-21], é motivo de preocupação e de um esforço global para compreender a dimensão e natureza da ICD.

Em 1991 Riley T., *et. al* [6] apontou o *C. difficile* como uma possível causa de diarreia adquirida na comunidade. Aliás, o mesmo autor já teria descrito, anteriormente, o *C. difficile* como o segundo patógeno entérico nos pacientes dos centros de saúde, com incidência de 4,7% nos doentes estudados [22]. Desde então que os casos são cada vez menos, um exclusivo, do ambiente hospitalar, com o aumento dos casos na comunidade.

Mais recentemente, o CDC relatou incidências da ICD-AC de 6,9 a 7,6 em 100.000 pessoas-ano em Connecticut, 2006 [23] e Filadélfia, 2005 [1], respetivamente. Outros estudos realizados em vários países (Reino Unido, Suécia, EUA, Canadá) relataram incidência de ICD-AC de aproximadamente 20 casos por 100.000 pessoas-ano, [11-14, 17, 24]. A taxa de mortalidade da ICD, atribuível aos 30 dias, variou de 5,7% a 6,9% [14, 25].

4. PATOGENIA

O *C. difficile* tem transmissão fecal-oral através de esporos depositados em superfícies com as quais os indivíduos podem contactar direta ou indiretamente. Uma vez ingeridos, estes esporos podem resistir ao ácido gástrico, germinarem no intestino delgado e colonizarem o cólon.

O *C. difficile* apresenta estirpes toxigénicas e não toxigénicas consoante a presença ou não do *locus* de patogenicidade (PaLoc) que codifica os genes para a produção das toxinas [2]. As estirpes toxigénicas de *C. difficile* produzem duas toxinas principais: a enterotoxina A (TcdA) e citotoxina B (TcdB), que se ligam a recetores intestinais epiteliais, e uma terceira toxina, chamada toxina binária (CdT) associada ao aumento da virulência. Estas toxinas separam e penetram entre as junções das células epiteliais da mucosa, levando à inflamação.

Além da produção de toxinas, é necessário haver desequilíbrios da flora intestinal por antibióticos para permitir a ICD [15]. Nas crianças, a ausência de recetores intestinais para o *C. difficile* parece ser um fator protetor para a ICD, tornando-as mais frequentemente portadoras assintomáticas. Outros fatores que conduzem a este estado podem ser a colonização não efetiva ou a colonização por estirpes não toxigénicas.

Segundo Bauer, M. P., *et. al* [21] , as três potenciais vias da ICD-AC são: (1) a colonização do trato gastrointestinal de pacientes com exposição hospitalar recente; (2) o aumento da propagação de *C. difficile* nos hospitais, levando a um aumento da taxa de portadores assintomáticos na população; e (3) o contacto com portadores assintomáticos. Outro estudo postulou como vias de transmissão: (1) a exposição dos humanos e dos animais a uma fonte ambiental comum de *C. difficile*; (2) a doença no humano por contacto, direto ou indireto, com animais infetados (produtos contaminados, água ou ambiente); e (3) a doença humana ligada ao consumo de produtos de origem animal ou alimentos contaminados [26].

5. FATORES DE RISCO

Tradicionalmente, a ICD afetava predominantemente idosos (> 65 anos), doentes hospitalizados ou submetidos a antibioterapia. A presença de outros fatores de risco, como o sexo feminino, as co-morbilidades pré-existentes (doenças neoplásicas, doença inflamatória intestinal, insuficiência renal, doentes imunodeprimidos, quimioterapia), os antecedentes de cirurgia gastrointestinal ou a intubação nasogástrica, ajudavam a definir grupos de risco para ICD [2, 24, 27]. Como estes pacientes em risco eram diagnosticados em ambiente hospitalar, a ICD foi considerada uma doença nosocomial durante muitos anos.

5.1. Fatores de risco conhecidos

A antibioterapia é considerado o fator de risco *major* para ICD. A exposição a antimicrobianos provoca desequilíbrio da microflora intestinal que, aliado à resistência de algumas estirpes aos antimicrobianos, promovem o crescimento excessivo de *C. difficile* [1].

Inicialmente, a ICD estava quase exclusivamente associada à clindamicina, sendo as fluoroquinolonas uma causa invulgar da ICD. Mas, com a utilização crescente das fluoroquinolonas durante o internamento, houve uma seleção de estirpes de *C. difficile* resistentes a estes fármacos [7, 28]. Em 2005, o CDC relatou que 68% dos ICD-AC tinham exposição antimicrobiana nos 3 meses prévios, sendo 35% dos casos associados ao uso de fluoroquinolonas, seguido pela clindamicina com 16% [23].

Também há outros antibióticos frequentemente implicados na ICD, mas em menor escala, como por exemplo as cefalosporinas e os beta-lactâmicos, que, no conjunto foram responsáveis pelos restantes 45% dos casos de ICD-AC com exposição antimicrobiana prévia [23]. Quando associados vários antibióticos, o risco da doença aumenta, demonstrado por um estudo onde os indivíduos que receberam mais de um agente antimicrobiano estavam frequentemente infetados por estirpes de *C. difficile* toxigênicas [16].

Assim sendo, a antibioterapia foi considerada fator *major*, e organizações como o CDC e a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) alertaram os clínicos para evitar o

uso inapropriado de antibióticos tanto nos doentes hospitalizados como em ambulatório [8]. O risco é mais alto nos primeiros 30 dias após a exposição, e este mantém-se elevado durante mais tempo do que relatado anteriormente, podendo chegar aos 150 dias [8, 29].

A presença de co-morbilidades como por exemplo doenças neoplásicas (principalmente hematológicas), distúrbios gastrointestinais e estados de imunossupressão podem ser outro fator de risco para ICD-AC em 67% dos casos [23]. Por exemplo, um estudo relatou o risco de ICD-AC associado ao curso de quimioterapia em pacientes não hospitalizados [30, 31].

No entanto, esta percentagem pode estar associada ao maior uso inerente de antimicrobianos. Nas crianças com doença inflamatória intestinal (DII), frequentemente internadas por agudizações desta doença, têm-se verificado a alta prevalência da ICD concomitante (70% de pesquisa positiva de toxina de *C. difficile*). O tratamento da DII, principalmente o controlo de complicações supurativas, pode implicar o recurso a fluoroquinolonas. Estas podem levar ao aumento da recorrência de ICD por atacarem a flora microbiana intestinal e ficarem em altas concentrações nas fezes [31]. Também é comum o uso de fluoroquinolonas em crianças com Fibrose Cística, o que potencia o estado de portador assintomático de *C. difficile*, em relação às crianças saudáveis [31].

A exposição hospitalar foi responsável por 29% dos casos de ICD-AC [23]. Foi demonstrado, recentemente, que os organismos vegetativos podem sobreviver o tempo suficiente em superfícies húmidas para que a transmissão ocorra entre os pacientes e assim o hospital pode funcionar como um reservatório de esporos.

Contrariamente ao predomínio da faixa etária > 65 anos na ICD nosocomial, a ICD-AC pode afetar todos os grupos etários pelo que se deve alargar o limite (anteriormente acima de 65 anos) para evitar a subestimativa diagnóstica [8, 16, 20].

Em suma, estes fatores de risco sobrepõem-se nas infeções da comunidade e nosocomiais [11], como se comprova com as seguintes percentagens relatadas num estudo hospitalar em Portugal [7]: antibioterapia (82%); co-morbilidades – imunossupressão por HIV

ou quimioterapia (27%) e neoplasias (24%); exposição hospitalar sem mais fatores associados (9%)

No entanto, Wilcox, M. H., *et. al* [16] comprovou metade dos casos de ICD-AC não tinham exposição terapêutica antibiótica no mês anterior e, um terço dos casos também não tinha exposição hospitalar recente. O CDC também relatou, em 2005 e 2006 [1, 23], casos invulgarmente graves em pessoas consideradas de baixo risco, como puérperas e jovens saudáveis na comunidade [1, 32]. Outros fatores de risco além dos conhecidos podem estar relacionados com a emergência da ICD-AC. Continuar a considerar apenas os fatores de risco clássicos pode contribuir para subestimar a ICD-AC.

5.2. Fatores de risco emergentes

Outros fatores de risco menos bem conhecidos podem ser a causa de um grande número de casos da ICD-AC (25%) [23], sem relação com antibioterapia ou exposição hospitalar recente [16, 31, 33]. Exemplo disso, podem ser o uso de inibidores da secreção ácida, uma estirpe hipervirulenta, a contaminação alimentar e ambiental, ou o contacto com portadores assintomáticos na comunidade.

5.2.1. Inibidores da secreção ácida

Além da antibioterapia, surge outro fator de risco iatrogénico, o uso de inibidores da secreção ácida, principalmente os inibidores da bomba de prótons (IBP) [32].

A produção de ácido gástrico é fundamental para proteger o organismo contra infeções gastrointestinais, mas os IBP ao aumentarem o pH gástrico propiciam uma maior colonização bacteriana [34]. A forma vegetativa do *C. difficile* é rapidamente inativada pelo pH gástrico normal, mas sobrevive ao pH encontrado em pacientes que tomam IBP. No entanto, como a via de transmissão depende de esporos que são resistentes ao pH gástrico, levanta-se a controvérsia em torno deste fator de risco. Vários estudos refutam e outros comprovam a associação entre os IBP e a ICD descrita anteriormente [16, 24, 27, 31, 35, 36].

5.2.2. Estirpe hipervirulenta

A emergência de uma estirpe hipervirulenta de *C. difficile* tem alterado o comportamento da doença, com surtos nosocomiais mais graves e com maior morbidade associada. Em 2007, um estudo relatou o aumento da incidência e gravidade da ICD associada a essa estirpe [37].

O aumento da virulência está relacionado com: (1) a produção aumentada das toxinas A e B (TcdA e TcdB), (2) com uma terceira toxina (toxina binária CdT), e (3) com a alta resistência desta estirpe às fluoroquinolonas. Esta estirpe hipervirulenta foi designada Ribotipo 027, toxinotipoIII ou BI ou NAP1 (NAP1/BI/027) e associada a casos mais graves e refratários. [15, 32].

Em 2006, Kuijper, E. J., *et. al* [3] relatou que os surtos da ICD devido à nova estirpe NAP1/BI/027 foram fortemente associados à infecção hospitalar (75 hospitais de Inglaterra, 16 na Holanda, 13 na Bélgica e 9 na França) com pouca informação referente aos casos de NAP1/BI/027 na comunidade. Outros estudos mostraram uma relação mais forte de casos da ICD-AC associada à NAP1/BI/027, com valores entre 18% e 37% [10, 15, 38, 39].

A resistência da NAP1/BI/027 às fluoroquinolonas gera pressão para seleção desta estirpe em relação a outras estirpes. No entanto, a distribuição semelhante desta estirpe tanto em ambiente hospitalar como na comunidade sugere que não haja a sua transmissão preferencial [15].

5.2.3. Portadores assintomáticos

O estado de portador assintomático pode surgir na sequência de um episódio inaugural da ICD ou do contacto com estirpes não toxigénicas. [37, 40-42].

Segundo Kyne, L., *et. al* [41], a produção de anticorpos séricos antitoxina A, após a exposição e colonização por *C. difficile*, favoreceria um curso assintomático da doença. Assim, os portadores assintomáticos apresentariam menor risco da ICD que os pacientes

que não estão colonizados [43]. A presença de anticorpo antitoxina A também reduz a recorrência da ICD em pacientes tratados [42].

Quando os portadores são admitidos em meio hospitalar, podem ser vetores de infecções nosocomiais transmitindo *C. difficile* a outros pacientes suscetíveis [32]. No entanto, o número de portadores assintomáticos de *C. difficile* na comunidade é mais baixo do que o número de portadores em contexto hospitalar (sem relação com a estirpe NAP1/BI/027) [44]. Os portadores assintomáticos da comunidade são, frequentemente, mais jovens, menos expostos a antimicrobianos e com menos co-morbilidades do que os pacientes com ICD nosocomial [45].

As crianças até 2 anos de idade também podem ser portadoras assintomáticas devido à transmissão materna ou à exposição ao ambiente hospitalar. O contacto com estas crianças revelou-se um fator de risco significativo da ICD. A ocorrência e a severidade da ICD-AC nas crianças pode aumentar pelo excessivo consumo de antibiótico na comunidade [16, 31]. Como não se recolhe amostras de fezes à admissão de crianças no hospital, é difícil determinar se a aquisição é nosocomial ou se já estava previamente colonizado [31].

5.2.4. Contaminação alimentar e ambiental

A presença difusa de *C. difficile* foi demonstrada em diferentes locais (solo, lama e areia), como também em vários animais e seus excrementos [43].

A contaminação alimentar tem sido referenciada como uma possível fonte de infecções na comunidade devido à recuperação de esporos de *C. difficile* a partir de produtos alimentares (como carnes, peixes ou vegetais). Em 2010, as estirpes que afetavam os animais eram semelhantes às humanas e a prevalência variava entre 4,6-50% nos EUA e entre 0-3% na Europa [9]. A ICD tende a afetar os animais de idades mais jovens, comprovado por surtos que atingiam as crias de gado suíno, bovino e equino [2]. Apesar da emergência de uma estirpe de *C. difficile* ligada aos porcos (ribotipo 078) nos humanos, estes dados ainda não foram suficientes para comprovar a transmissão direta dos animais para os humanos [2].

Assim, os animais e alimentos contaminados podem vir a desempenhar um papel de reservatório de *C. difficile*, contribuindo para a emergência de ICD-AC [26, 31].

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O *C. difficile* é a principal causa de diarreia adquirida no hospital, manifestando-se desde diarreia ligeira a colite pseudomembranosa (CPM) [3, 11, 31]. Pelo contrário, a diarreia adquirida na comunidade é mais frequentemente atribuída a outras bactérias, como por exemplo *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Shigella* [46]. Além disso, muitos pacientes podem mesmo nem procurar auxílio médico quando apresentam apenas diarreia ligeira causada pelo *C. difficile* [40].

Assim sendo, a ICD deve ser excluída no diagnóstico diferencial de pacientes com quadro de diarreia que teve início na comunidade, mesmo que não apresentem fatores de risco para a doença [21].

Segundo o CDC, a ICD-AC manifesta-se com diarreia (96%), febre (28%), dor abdominal (76%), vômitos (23%) e hematoquezias (23%) [7, 23]. Assim, a apresentação clínica da ICD-AC varia ligeiramente da ICD nosocomial. No estudo de Vieira, AM., *et. al* [7] refere-se que o quadro de ICD-AC foi detetado mais tarde que o nosocomial (12 ± 11 vs 5 ± 4 dias) e apresentava, mais frequentemente, dor abdominal (63% vs 33%), desidratação (74% vs 33), insuficiência renal aguda (41% vs 17%) e maior leucocitose ($16\ 230 \pm 10\ 260/\text{microL}$ vs $13\ 108 \pm 13\ 277/\text{microL}$) [7].

Deve estar-se atento aos critérios de gravidade que podem complicar a infecção. A presença de leucocitose (51%), PCR aumentada (98%), hipocaliemia (46%) e hipoalbuminemia (82%) devem ser parâmetros laboratoriais de alarme [7]. Segundo as recomendações atuais, a leucocitose $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$ ou a creatinina sérica $> 50\%$ do valor de base, define casos graves de ICD [47]. As mesmas recomendações definem ICD grave complicada quando o paciente apresenta: hipotensão, sépsis, ileus, megacólon tóxico, perfuração, admissão na UCI, necessidade de intervenção cirúrgica [47].

Khanna, S., *et. al* [47], em 2012, identificou 157 casos de ICD-AC entre os quais, 40% necessitaram de hospitalização, 20% com infecção grave e 4,4% com infecção grave complicada. Os pacientes que necessitaram de hospitalização, apesar de serem

significativamente mais velhos e estarem gravemente atingidos, tiveram resposta terapêutica e taxas de recorrência semelhantes aos pacientes não hospitalizados [48].

7. DIAGNÓSTICO

7.1. Critérios de Diagnóstico

Com base nas recomendações recentes [47, 48], o diagnóstico definitivo baseia-se nos seguintes critérios: (1) a presença de ≥ 3 dejeções diarreicas a cada 24 horas durante ≥ 2 dias; e (2) a detecção do *C. difficile* toxigénico, das toxinas produzidas, ou de achados endoscópicos ou histopatológicos compatíveis com CPM.

As recomendações mais recentes definiram a ICD-AC como os casos com início da sintomatologia na comunidade ou nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar, com um intervalo superior a 12 semanas em relação ao último internamento [47, 48]. Após esta seleção inicial deve verificar-se a ausência de exposição hospitalar nas 8 semanas anteriores à colheita das amostras de fezes para excluir casos recorrentes (recidivas e reinfeções) [49]. A recidiva (com a mesma estirpe) é mais comum que a reinfeção (com uma nova estirpe) nos casos com sintomas até duas semanas após o tratamento [2, 7].

A exposição hospitalar é definida como admissão no serviço de urgência, no internamento hospitalar ou noutras instituições prestadores de cuidados de saúde por mais de 24 horas [49].

Os casos adquiridos na comunidade podem-se perder ao usar a data de alta hospitalar, e a base de dados analíticos pode incluir potenciais falsos negativos ICD, como os portadores assintomáticos [45]. Contrariamente ao local onde se tornam sintomáticos, o verdadeiro local de aquisição de ICD raramente é conhecido [16]. Por isso, usa-se preferencialmente o termo ICD-AC para englobar todos os casos associados à comunidade, mesmo os casos com início dos sintomas nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar [16].

Quando a ICD é adquirida no meio hospitalar, os sintomas podem iniciar-se durante ou após o internamento [33]. Posteriormente, 25-50% dos pacientes que desenvolvem ICD fora de um hospital tiveram uma exposição hospitalar recente [20, 24, 45]. É necessário haver uma distinção clara entre a ICD com início hospitalar ou com início na comunidade

[33]. Muitos dos casos com início na comunidade estão associados a exposição hospitalar prévia, motivo pelo qual devem ser excluídos dos casos da comunidade [11].

Assim, pode dividir-se em várias categorias tendo em conta o início da sintomatologia: ICD na comunidade, ICD na comunidade mas com início hospitalar, ICD hospitalar mas com início na comunidade, e ICD hospitalar, sendo estes dois últimos referidos globalmente como ICD nosocomial e excluído dos casos da comunidade [15, 49] .

7.2. Meios Auxiliares de Diagnóstico

O diagnóstico da ICD assenta em diferentes testes laboratoriais tais como a pesquisa de toxinas ou genes do *C. difficile*, ou os métodos de cultura para isolamento da bactéria.

A detecção de uma ou ambas as toxinas nas fezes pode ser feita através de ensaios imunoenzimáticos (*enzyme-linked immunoassays* - EIA) ou um teste de citotoxicidade celular (*cell cytotoxicity assay* - CCA), o *gold standart* do diagnóstico. O EIA, apesar de não ser tão sensível como o teste de citotoxicidade celular, é específico, mais prático e rápido (2 horas vs 48 horas) [7, 43]. Apesar da disponibilidade dos testes laboratoriais, estes ainda carecem de sensibilidade ou rapidez, e por isso não podem ser usados isoladamente.

A coprocultura é o teste mais sensível, mas foi abandonado como primeira linha pelo tempo de resposta lento (48 horas) e pela incapacidade de diferenciar as estirpes toxigénicas das não toxigénicas [30]. Era necessário recorrer-se a outros testes como a EIA e CCA, ou mesmo o PCR (*polimerase chain reaction*), para esta distinção. A cultura das amostras de fezes que já foram submetidas às pesquisas de toxinas são designadas de culturas toxigénicas. Como as culturas são difíceis de se obter, estas apenas são usadas quando é necessária a validação de uma pesquisa de toxinas positiva [23]. É aconselhável armazenar as estirpes toxigénicas isoladas para futura caracterização e fenotipagem [3, 50].

A colonoscopia realiza-se nos casos de maior gravidade, com suspeita de CPM, mesmo com pesquisas negativas. Tanto a colonoscopia total como a sigmoidoscopia apresentam a mesma acuidade diagnóstica [7]. Perante achados endoscópicos

inespecíficos, aconselha-se a biopsia do cólon. Demonstrou-se um exame diagnóstico importante ao detetar lesões típicas de CPM, perante pesquisas negativas e endoscopia inespecífica [7]. Deve instituir-se antibioterapia empírica nos casos graves e de alta suspeição enquanto se espera pelo resultado histopatológico [7].

Apesar da especificidade dos testes usados, a baixa incidência da doença pode levar a resultados falsos positivos na comunidade e prejudicar a estimativa real da infeção [33, 51]. Esta estimativa também pode ser influenciada pelos casos da ICD que não são detetados em pessoas de baixo risco. São apontadas ainda outras razões possíveis como: (1) os testes diagnósticos mais aplicados (EIA), não serem os mais ajustados (sensibilidade baixa); (2) não haver um meio de diagnóstico comum a todas as instituições; (3) os estudos transversais realizados serem facilmente ultrapassados devido às dramáticas mudanças na epidemiologia da ICD [50]. Por estes motivos, um estudo apontou para uma percentagem subestimada de 25% casos de ICD-AC [33].

Para aferir o impacto real da doença, é urgente uma abordagem diagnóstica sistemática e adequada para a comunidade, bem como a implementação da monitorização da incidência através de programas de vigilância [50].

8. CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a evidência científica confirmou ICD como uma realidade emergente na comunidade e que esta representa uma séria ameaça para a saúde pública.

A população atingida pela ICD-AC parece ser diferente da hospitalar. É mais jovem, sem co-morbilidades e sem fatores de risco clássicos. O doente pode desvalorizar a sintomatologia da ICD-AC e não procurar cuidados médicos. Novos fatores de risco parecem contribuir nesta população considerada de baixo risco, como o contacto com portadores assintomáticos (crianças com ≤ 2 anos) ou com carnes e vegetais contaminados. Além disso, a disseminação global da nova estirpe hipervirulenta NAP1/BI/027 também contribui para a incidência e gravidade da doença.

As limitações associadas aos meios de diagnóstico não permitem avaliar a real dimensão da doença. Numa primeira instância, deve desenvolver-se sistemas de notificação e criar capacidade de resposta para estes alertas. Posteriormente, o seguimento clínico e laboratorial destes casos deve ser implementado, consoante a natureza das notificações [3].

Portanto, para inverter a crescente incidência da ICD-AC, serão necessárias novas medidas preventivas e informativas e meios de diagnósticos ajustados à comunidade.

Compreender a ICD-AC, os novos fatores de risco associados e as vias de transmissão, serão alguns dos desafios lançados para outros estudos. Para enfrentar esses desafios, terá que haver um esforço coordenado por parte de médicos, profissionais de controlo de infecção, investigadores, membros da indústria e autoridades de saúde pública.

9. BIBLIOGRAFIA

1. *Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk-four states, 2005.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(47): p. 1201-5.
2. Viswanathan, V.K., M.J. Mallozzi, and G. Vedantam, *Clostridium difficile infection: An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions.* Gut Microbes, 2010. **1**(4): p. 234-242.
3. Kuijper, E.J., B. Coignard, and P. Tull, *Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe.* Clin Microbiol Infect, 2006. **12 Suppl 6**: p. 2-18.
4. McDonald, L.C., M. Owings, and D.B. Jernigan, *Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003.* Emerg Infect Dis, 2006. **12**(3): p. 409-15.
5. Stergachis, A., et al., *Antibiotic-associated colitis.* West J Med, 1984. **140**(2): p. 217-9.
6. Riley, T.V., et al., *Diarrheal disease due to Clostridium difficile in general practice.* Pathology, 1991. **23**(4): p. 346-9.
7. Vieira, A., et al, *Diarreia Associada a Clostridium difficile num hospital Central.* Jornal Português de Gastreenterologia, 2009. **17**: p. 10 - 17.
8. Kuntz, J.L., et al., *Incidence of and risk factors for community-associated Clostridium difficile infection: a nested case-control study.* BMC Infect Dis, 2011. **11**: p. 194.
9. Rupnik, M. and J.G. Songer, *Clostridium difficile: its potential as a source of foodborne disease.* Adv Food Nutr Res, 2010. **60**: p. 53-66.
10. Limbago, B.M., et al., *Clostridium difficile strains from community-associated infections.* J Clin Microbiol, 2009. **47**(9): p. 3004-7.
11. Kutty, P.K., et al., *Risk factors for and estimated incidence of community-associated Clostridium difficile infection, North Carolina, USA.* Emerg Infect Dis, 2010. **16**(2): p. 197-204.
12. Noren, T., et al., *Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired Clostridium difficile infection in a Swedish county.* J Clin Microbiol, 2004. **42**(8): p. 3635-43.
13. Karlstrom, O., et al., *A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. The Swedish C. difficile Study Group.* Clin Infect Dis, 1998. **26**(1): p. 141-5.
14. Lambert, P.J., et al., *Population-based surveillance of Clostridium difficile infection in Manitoba, Canada, by using interim surveillance definitions.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2009. **30**(10): p. 945-51.
15. Dumyati, G., et al., *Community-associated Clostridium difficile infections, Monroe County, New York, USA.* Emerg Infect Dis, 2012. **18**(3): p. 392-400.
16. Wilcox, M.H., et al., *A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection.* J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(2): p. 388-96.
17. Khanna, S. and D.S. Pardi, *"Community-Acquired Clostridium difficile Infection: An Emerging Entity".* Clin Infect Dis, 2012. **55**(12): p. 1741-2.
18. Freeman, J., et al., *The changing epidemiology of Clostridium difficile infections.* Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(3): p. 529-49.
19. Bauer, M.P., et al., *Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey.* Lancet, 2011. **377**(9759): p. 63-73.

20. Bauer, M.P., et al., *Clinical and microbiological characteristics of community-onset Clostridium difficile infection in The Netherlands*. Clin Microbiol Infect, 2009. **15**(12): p. 1087-92.
21. Bauer, M.P., et al., *Community-onset Clostridium difficile-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage--two case reports with review of the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated diarrhoea*. Neth J Med, 2008. **66**(5): p. 207-11.
22. Riley, T.V., et al., *Clostridium difficile in general practice and community health*. J Hyg (Lond), 1986. **96**(1): p. 13-7.
23. *Surveillance for community-associated Clostridium difficile--Connecticut, 2006*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2008. **57**(13): p. 340-3.
24. Dial, S., et al., *Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease*. JAMA, 2005. **294**(23): p. 2989-95.
25. Mitchell, B.G. and A. Gardner, *Mortality and Clostridium difficile infection: a review*. Antimicrob Resist Infect Control, 2012. **1**(1): p. 20.
26. Jhung, M.A., et al., *Toxinotype V Clostridium difficile in humans and food animals*. Emerg Infect Dis, 2008. **14**(7): p. 1039-45.
27. Dial, S., et al., *Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy*. CMAJ, 2006. **175**(7): p. 745-8.
28. Rohlke, F. and N. Stollman, *Fecal microbiota transplantation in relapsing Clostridium difficile infection*. Therap Adv Gastroenterol, 2012. **5**(6): p. 403-20.
29. Delaney, J.A., et al., *Antimicrobial drugs and community-acquired Clostridium difficile-associated disease, UK*. Emerg Infect Dis, 2007. **13**(5): p. 761-3.
30. Beaugerie, L., et al., *Antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile in the community*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **17**(7): p. 905-12.
31. Pituch, H., *Clostridium difficile is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults*. Int J Antimicrob Agents, 2009. **33 Suppl 1**: p. S42-5.
32. Hookman, P. and J.S. Barkin, *Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(13): p. 1554-80.
33. Hensgens, M.P., et al., *Clostridium difficile infection in the community: a zoonotic disease?* Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(7): p. 635-45.
34. Hensgens, M.P., et al., *Clostridium difficile infection in an endemic setting in the Netherlands*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(4): p. 587-93.
35. Lowe, D.O., et al., *Proton pump inhibitors and hospitalization for Clostridium difficile-associated disease: a population-based study*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(10): p. 1272-6.
36. Cunningham, R., *Proton pump inhibitors and the risk of Clostridium difficile-associated disease: further evidence from the community*. CMAJ, 2006. **175**(7): p. 757.
37. Blossom, D.B. and L.C. McDonald, *The challenges posed by reemerging Clostridium difficile infection*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(2): p. 222-7.
38. Warny, M., et al., *Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe*. The Lancet, 2005. **366**(9491): p. 1079-1084.
39. Bignardi, G.E. and C. Settle, *Different ribotypes in community-acquired Clostridium difficile*. J Hosp Infect, 2008. **70**(1): p. 96-8.
40. Shim, J.K., et al., *Primary symptomless colonisation by Clostridium difficile and decreased risk of subsequent diarrhoea*. Lancet, 1998. **351**(9103): p. 633-6.

41. Kyne, L., et al., *Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A*. N Engl J Med, 2000. **342**(6): p. 390-7.
42. Kyne, L., et al., *Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea*. Lancet, 2001. **357**(9251): p. 189-93.
43. Gerding, D.N., *Clostridium difficile 30 years on: what has, or has not, changed and why?* Int J Antimicrob Agents, 2009. **33 Suppl 1**: p. S2-8.
44. Miyajima, F., et al., *Characterisation and carriage ratio of Clostridium difficile strains isolated from a community-dwelling elderly population in the United Kingdom*. PLoS One, 2011. **6**(8): p. e22804.
45. Khanna, S., et al., *The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 89-95.
46. Wheeler, J.G., et al., *Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. The Infectious Intestinal Disease Study Executive*. BMJ, 1999. **318**(7190): p. 1046-50.
47. Cohen, S.H., et al., *Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. **31**(5): p. 431-55.
48. Khanna, S., et al., *Outcomes in community-acquired Clostridium difficile infection*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(5): p. 613-8.
49. McDonald, L.C., et al., *Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(2): p. 140-5.
50. Tattevin, P., et al., *Clostridium difficile infections: do we know the real dimensions of the problem?* Int J Antimicrob Agents, 2013.
51. Crobach, M.J., et al., *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI)*. Clin Microbiol Infect, 2009. **15**(12): p. 1053-66.

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção. Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés. Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra. Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.