VOLUME 9
01/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Janeiro > Abril 2013
ISSN 0870-1571

35 ANOS

Número Comemorativo

/09 Evolução da ocorrência da Hidatidose humana em Portugal: a falácia da hiperendemicidade

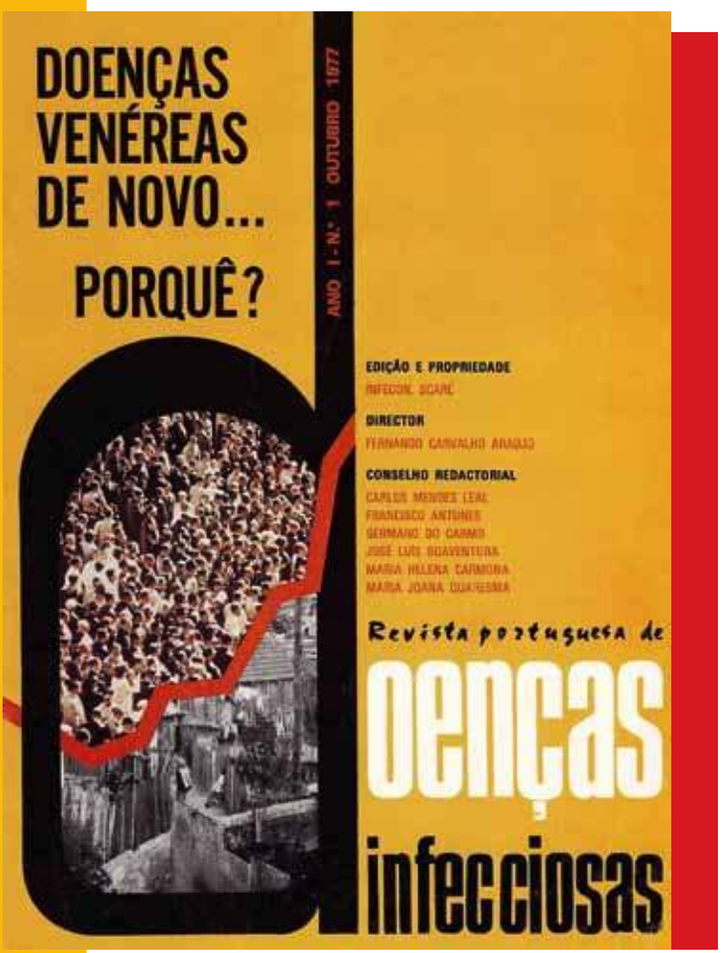
/18 Sífilis com envolvimento pulmunar: revisão da literatura a propósito de um caso clínico

/24 Um caso de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae*

/31 Insuficiência renal aguda por cristais de sulfadiazina: dois casos clínicos

/35 Reactivação de Hepatite B num doente em tratamento com rituximab e subsequente transmissão sexual

/41 Febre num doente regressado de Angola



http://spdimc.org/
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 9, N.º 1, Janeiro > Abril de 2013 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção

Presidente – Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vice-Presidente – Dr. António Vieira
Secretário – Dra. Célia Oliveira
Tesoureiro – Dra. Graça Ribeiro
Vogal – Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Assembleia-Geral

Presidente – Dr. Carlos Araújo
Vice-Presidente – Dra. Maria Cristina Toscano Figueiredo
Secretário – Dra. Susana Reis Peres

/ Conselho Fiscal

Presidente – Prof. Dra. Helena Ramos
Vice-Presidente – Prof. Doutora Lurdes Santos
Vogal – Prof. Doutor Rui Sarmento

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Director Honorário

Prof. Doutor Carvalho Araújo
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Prof. Catedrático Jubilado

/ Editor

Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Conselho Científico

Prof. Doutor António Sarmento
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutora Emília Valadas
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Fernando Maltez
Centro Hospitalar Lisboa Central

Prof. Doutor Francisco Antunes
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Germano do Carmo
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Prof. Dra. Helena Ramos
Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Prof. Doutor Henrique Lecour
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Professor Catedrático Jubilado

Dr. Joaquim Oliveira
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Prof. Dr. Kamal Mansinho
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

Prof. Doutora Lurdes Santos
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho; Centro Hospitalar do Porto

Prof. Doutora Teresa Marques
Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

Prof. Doutor Vítor Duque
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Comissão de Honra Nacional

Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor Cerqueira Magro (Porto)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional

Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

01/RPDI
Janeiro > Abril de 2013 / Vol. 9 > N.º 1

35 ANOS RPDI

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Largo Fernandes Costa, 5 Cave, Dta
1700-187 Lisboa
Tel. / Fax: 217 950 462
E-mail: spdimc@gmail.com

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Menta Design de Comunicação, Lda.

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa e página 09– © SPDIMC
página 11 – ©iStockphoto / ©hkuchera
página 38 – ©iStockphoto / ©Eraxion

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

/ Assinatura Anual
Portugal – 25 euros
Outros países – 45 euros

/ ISSN 0870-1571

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: Janeiro/Abril, Maio/Agosto e Setembro/Dezembro) excluída do registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12.º do DR n.º8/99 de Junho de 1999.

Reservados todos os direitos, de acordo com a lei.
Copyright SPDI.

Indexada na Fonte Académica, uma base de dados da EBSCO.
Indexada no Índex das Revista Médicas Portuguesas.

EDITORIAL / *EDITORIAL*

05 A memória das coisas simples
/ Germano do Carmo

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

08 A *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* completou 35 anos de existência
/ Saraiva da Cunha

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

09 Evolução da ocorrência da Hidatidose humana em Portugal: a falácia da hiperendemicidade
/ J. A. David de Morais

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

18 Sífilis com envolvimento pulmunar: revisão da literatura a propósito de um caso clínico
/ C. A. Teixeira / P. B. Medeiros / R. Sampaio / C. Sousa / F. Almeida

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

24 Um caso de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae*
/ H. V. Dias / I. Miguel / A. C. Braga / M. F. Roque

31 Insuficiência renal aguda por cristais de sulfadiazina: dois casos clínicos
/ S. Lino / F. Correia / D. Carvalho / O. Cardoso / J. Machado / F. Maltez

35 Reactivação de Hepatite B num doente em tratamento com rituximab e subsequente transmissão sexual
/ E. Quintas / C. Azevedo / A. Santos / H. Gomes / A. Sarmento

41 Febre num doente regressado de Angola
/ A. Silva / J. Méndez / M. Abreu / R. Sarmento e Castro

CARTAS AO EDITOR / *LETTERS TO THE EDITOR*

46 Severe Ocular Toxicity of Quinine in a Ventilated Patient with Severe Malaria: a word of caution
/ Carla Nobre

48 Agenda / *Notebook*
49 Fórum
50 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*

A memória das coisas simples



/ Germano do Carmo

Chefe de Serviço de Infecciologia do CHLN
Membro de Conselho Científico da RPDI
Membro Fundador da RPDI e seu assinante número 1

Sem me meter e arrastar comigo os prezados leitores em considerações filosóficas complexas, mais ou menos transcendentais sobre o tempo, a velocidade real ou relativa como evolui e as consequências de tudo isso, o que é facto, e incontestável, é que no no ano de 2012 se comemoraram trinta e cinco anos sobre a publicação do primeiro número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. Muito/pouco tempo, grandes repercussões no saber médico, nenhumas consequências, enormes mudanças no conhecimento e na prática clínica das doenças infecciosas, tudo isso é relativo e questionável. Depende, obviamente do observador, do seu ângulo de visão, da empatia e da maior ou menor objectividade/afectividade com que fizer a análise. Contudo, o que é indiscutível e com provas concretas mais do que suficientes, é que o aparecimento desta revista médica, no já distante ano de 1977, foi uma verdadeira pedrada no charco de águas estagnadas. Numa época em que a imprensa médica portuguesa se resumia a quatro ou cinco publicações regulares, pese embora a qualidade e o mérito de algumas delas, a verdade é que o panorama editorial português, mesmo para aquele tempo, era pobre. E, se considerarmos a patologia infecciosa, que então começava a dar os primeiros passos de autonomia/maioridade, com o reconhecimento devido de especialidade médica e com a criação da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas, o que podemos afirmar com tranquilidade é que era o completo vazio, apenas com a publicação esporádica de alguns trabalhos em revistas de Medicina Interna, a mãe e tutora de todas as especialidades médicas, e com uma ou outra tentativa editorial fugaz e sem projecção.

A memória dos homens é fraca, diz-se, e eu penso que sim.

Portanto, todo e qualquer documento que materialize o passado e permita consultas futuras, é, deve ser, bem quisto e desejável.

A circunstância de eu ter sido protagonista e interventor directo na concepção e publicação da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, levou o seu actual Editor, Prof. Doutor Saraiva da Cunha, a lançar-me o honroso mas difícil convite/repto de escrever o presente Editorial, que assumi como um rememorar dos tempos primeiros da nossa Revista e em sintonia com o acima exposto.

O historiar, seja o que for, tem exigências enormes de rigor, isenção, fundamentação documental e, mesmo assim, para além disso, leva também muito frequentemente a recorrer aos dados que a memória do narrador permite. Tendo plena consciência do que agora afirmo, assumo e alerto os leitores de que o presente texto não é, nem pretende ser, um documento histórico irrefutável, mas tão-somente o testemunho de quem viveu de muito perto, participando nas etapas mais relevantes da idealização e concretização da R.P.D.I., ou seja, se me permitem o "desaforo", de um dos seus progenitores. Seja como for, acredito firmemente que os acontecimentos agora dados à estampa, constituem um conjunto de factos e informações que permitirão aos meus contemporâneos, coevos do aparecimento da R.P.D.I., mas também e principalmente aos mais novos que recorrentemente têm nas mãos e consultam com reconhecido agrado as páginas da nossa publicação, as ideias fundamentais do porquê e do como do seu aparecimento.

Cerca dos finais do ano de 1975, período muito quente e agitado da história recente do nosso país, conjuntamente com um jovem colega, homem dinâmico e empreendedor, de seu nome

Francisco José Nunes Antunes, conversei repetidas vezes sobre o vazio de informação médica em Portugal relativamente à patologia infecciosa, de que éramos então dois jovens aprendizes nos primeiros anos do internato geral. Concomitantemente, veio parar-nos às mãos, sem me recordar como, um exemplar tremendamente apelativo pelo aspecto/formato e conteúdo científico do *Scandinavian Journal of Infeccious Diseases*, o que logo ali, de imediato, nos levou a admitir e a desejar editar algo semelhante em Portugal.

O passo seguinte foi o entrarmos em contacto com o então director do serviço de doenças infecciosas do hospital de Santa Maria, Prof. Doutor Fernando de Carvalho Araújo, a quem expusemos as nossas ideias. Após o impacto da proposta ousada de dois dos seus mais novos colaboradores, alguns dias de reflexão e, por fim, o "fumo branco" para avançarmos.

De imediato, e com o entusiasmo que, admito, idealizam bem, foi o contactar de quatro ou cinco dos colegas do serviço, mais próximos e empreendedores, reconhecidamente os mais capazes de nos acompanharem nesta odisseia. Foram, desde o embrião do projecto, membros de pleno direito do Conselho Redactorial, os colegas Carlos Leça da Veiga, José Luís Boaventura, Maria Helena Carmona e Maria Joana Quaresma. E, confirmando o provérbio popular de que a sorte protege ou acompanha os audazes, a felicidade de, por essa altura, estagiar no serviço de doenças infecciosas um "jovem" interno, bastante mais idoso do que todos nós, com uma larga experiência em artes gráficas e actividade editorial, criador artístico de reconhecido mérito que havia trabalhado longos anos numa empresa tipográfica em Barcelona. Ao Carlos Mendes Leal, entretanto falecido, se deve sem qualquer dúvida, a imediata aceitação do nosso projecto pela generalidade dos colegas, estudantes e laboratórios da indústria quimio-farmacêutica, face à apresentação e qualidade gráfica da revista.

Entretanto, e quando o entusiasmo inicial o permitiu, foi o arrancar para a etapa seguinte, verdadeiramente fundamental, ou seja, a divulgação da iniciativa e o arranjar a colaboração técnica e científica indispensável. Foi um período fascinante que levou alguns de nós a um corropio de viagens e visitas a hospitais e serviços de medicina interna e infecciologia (à época começavam a existir alguns como tal) de todo o país e a contactar com uma pleíade de grandes figuras da medicina portuguesa de então. Entre outros, recordo os nomes dos professores Cerqueira Magro e Machado Vaz, do Porto, Carrington da Costa e Armando Porto, de Coimbra e Ducla Soares e Cândido de Oliveira, de Lisboa. Para além destes, muitos e muitos mais colegas nos receberam e aplaudiram a iniciativa. Contudo, e por uma questão imperiosa de verdade, não posso deixar de recordar que alguns houve, nomeadamente intra-muros, ou seja, do próprio serviço, que não mostraram qualquer interesse e questionaram mesmo de cenho reticente o nosso projecto. Em relação a esses só me resta lamentá-los pelo que já então davam mostras de atraso e desfasamento relativamente ao tempo em que vivíamos e que veio a confirmar-se com o decorrer dos anos. Não me alongando, refiro apenas que, com verdadeira surpresa, conseguimos, no primeiro ano de publicação da revista, um número impensável de assinantes, cerca de dois mil, enquanto os mais optimistas entre os pretensos "experts" da matéria admitiam, no melhor dos cenários, um máximo de duzentos a trezentos aderentes.

A aceitação, o agrado, o aplauso sincero foi a regra das reacções dos colegas e estudantes que nos iam conhecendo e liam, com algumas missivas extraordinariamente comoventes, como a de um colega do norte do país que nos escreveu dizendo que tendo tido conhecimento da nossa iniciativa, apesar de ter cegado definitivamente, assumia o compromisso de se tornar assinante como tributo à nossa audácia e visão do futuro. Mas também "recados" houve, inesquecíveis, mas por razões bem diferentes, como a de um colega que, em resposta à recepção do primeiro número enviado gratuitamente a cerca de dez mil médicos de Portugal continental e Ilhas, nos escreveu sem rodeios esta mensagem lapidar: "E, se vocês trabalhassem mais e se deixassem de doutorices, não era bem melhor?".

Hoje, trinta e cinco anos após o início da aventura, o cenário é muito diferente e para pior, como bem sabemos. Contudo, feito o balanço possível destes anos todos de actividade editorial, com milhares de páginas publicadas relativas a centenas e centenas de artigos de todos os tipos e versando as mais variadas matérias, de qualidade obviamente distinta, mas que em muitos casos se projectaram internamente e fora de portas, (já por quatro ou cinco vezes me foi dado ver em eventos internacionais, slides de autores portugueses, mas não só, com referências bibliográficas à R.P.D.I.), acho que podemos assumir com todo o à vontade e tranquilidade que valeu bem a pena o termos arrancado para a aventura e que se impõe continuar a viagem. E, nestes considerandos finais, permito-me lembrar também e para lá do já referido, a importância que teve a nossa revista, sempre de portas abertas para quem pretendeu e pretende divulgar as suas ideias, partilhar os seus saberes, contribuindo desse modo e na medida das suas capacidades, para um melhor e mais actualizado conhecimento de toda a medicina mas, em particular, da área da infecciologia.

Hoje, no limiar da idade activa definida pela lei, reconheço e assumo que o meu tempo já foi, mas que se impõe sem hesitações ou tibiezas que os mais novos não permitam que o legado de outros tempos e de outros colegas estiolize e desapareça.

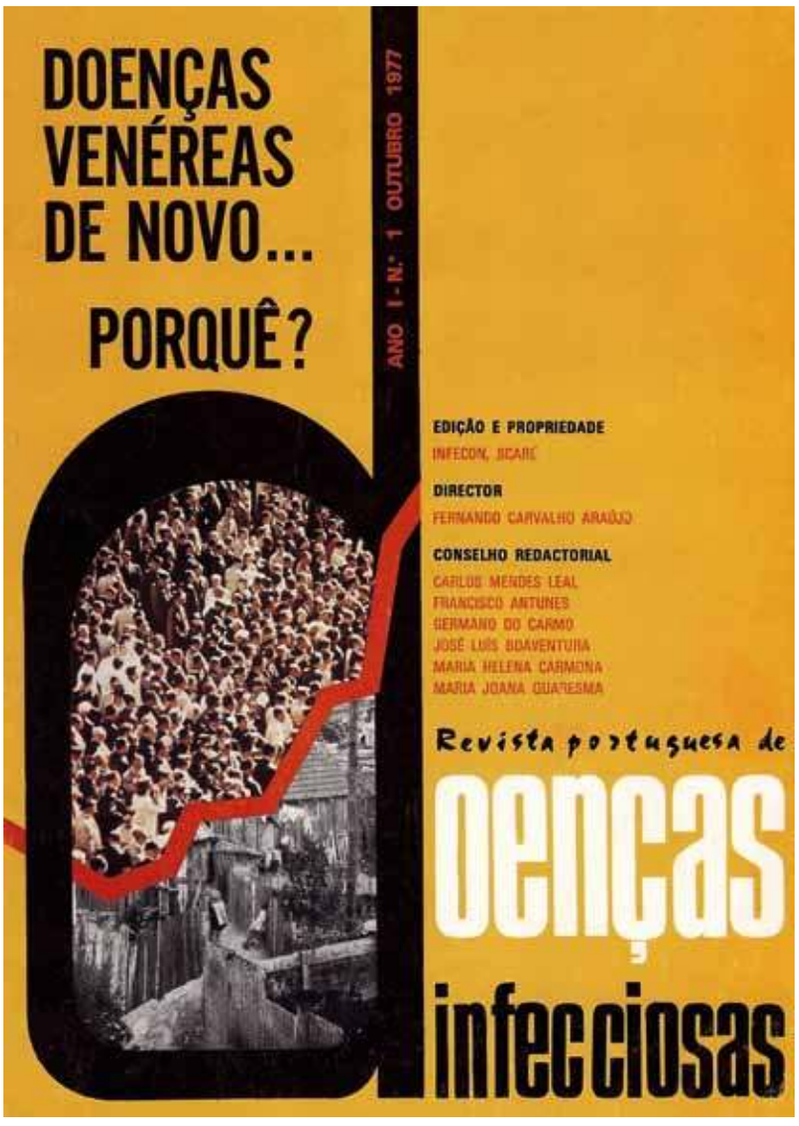
INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

A *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* completou 35 anos de existência

/ Saraiva da Cunha
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

No passado mês de Outubro de 2012 completaram-se 35 anos ininterruptos de publicação da única revista portuguesa dedicada exclusivamente ao tema das doenças infecciosas, a *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*.
Nesta oportunidade homenageamos de forma particularmente efusiva os seus primeiros promotores e impulsionadores, nomeadamente o Prof. Doutor Carvalho Araújo (o primeiro Director e actual Director Honorário) e o Dr. Germano do Carmo (ver o Editorial deste número da Revista), que denodadamente se empenharam para que este projecto frutificasse.
A todos os nossos fiéis leitores, que nos acompanharam no percurso até agora percorrido, os nossos mais vivos agradecimentos.

O Editor



ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Evolução da ocorrência da Hidatidose humana em Portugal: a falácia da hiperendemicidade

Evolution of the occurrence of human hydatid disease in Portugal: the fallacy of hyperendemicity

/ J. A. David de Morais[1]

[1] Consulta de Hidatidologia do Hospital do Espírito Santo de Évora

Correspondência:
João Morais
Rua José Régio, 36
7005-537 Évora
Portugal
Telefone: +351 266 751 848
e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

Artigo recebido em
2013-1-16

Artigo aceite para publicação em
2013-1-30

/ Resumo

Objectivos: contribuir para o esclarecimento de que Portugal não é um país hiperendémico em hidatidose humana, contrariamente ao que tem sido publicado.
Material e métodos: o autor fez a análise das estatísticas oficiais disponíveis ("Doenças de Declaração Obrigatória"), cobrindo um período de 22 anos, e da sua casuística pessoal (Consulta de Hidatidologia do Hospital do Espírito Santo de Évora) respeitante a 32 anos. Procedeu ao cálculo de vários parâmetros, nomeadamente a incidência da hidatidose/100 000 habitantes/ano. Efectuou a análise da validade dos resultados por recurso ao cálculo dos limites de confiança a 95% e pelo teste de χ^2.
Resultados: De acordo com as estatísticas oficiais, a incidência da hidatidose, por Regiões administrativas, no último quinquénio (2004-2008) era a seguinte no País: Região Norte: incidência de 0,02 casos/100 000 habitantes/ano; Lisboa e Vale do Tejo: 0,02; Algarve: 0,05; Centro: 0,1; Alentejo: 0,7.
Quanto ao Alentejo, no mesmo quinquénio, a incidência era a seguinte por distritos: Évora: 2,3 casos/100 000 hab./ano; Beja: 0,9; Portalegre: 0,3.
Além da incidência, outros parâmetros foram também analisados: distribuição etária, por sexos, por profissões, segundo a posse de cães, por concelhos do distrito de Évora e por órgãos atingidos.
Conclusões: o País em geral é, actualmente, *sine*-endémico, ocorrendo apenas casos esporádicos que, o mais das vezes, correspondem a infecções antigas (quistos hidáticos 'organizados'). Em relação ao Alentejo – outrora a grande região endémica do País –, nos distritos de Portalegre e Beja existem concelhos *sine*-endémicos e alguns hipo-endémicos. Tão-só o distrito de Évora possuía ainda alguns concelhos meso-endémicos e apenas um hiperendémico, mas no quadriénio 2009-2012 já só havia neste distrito concelhos *sine*-endémicos e hipo-endémicos.

Palavras-chave: hidatidose, equinococose, epidemiologia, incidência, Portugal.

/ Abstract

Objectives: *to make a contribution to help clear the misconception that Portugal is a hyper-endemic country in human hydatid disease, as often portrayed in publications.*

Methods: *the author made an analysis of official statistics available ("Obligatory Disease Declaration"), covering a period of 22 years, and of their case series (Consultation of Hydatidology, in the 'Hospital do Espírito Santo de Évora', Portugal) covering a period of 32 years. He calculates rates of various parameters and incidence/100,000 inhabitants/year, and made the analysis of the validity of the results by use of the calculation of confidence limits at 95% and the* χ^2 *test.*
Results: *according to official statistics, the incidence of hydatidosis by administrative regions in the country, in the last five years (2004-2008), was as follows: Northern Region: incidence of 0.02 cases/100,000 inhabitants/year; Lisbon and Tagus Valley: 0.02; Algarve: 0.05; Center: 0.1; Alentejo: 0.7.*
Regarding the Alentejo Region, in the same five years, by districts, the incidence was as follows: Évora: 2.3/100,000 inhab./year; Beja: 0.9; Portalegre: 0.3.
In addition to incidence, other parameters are also analyzed: age group, sexes, professions, the ownership of dogs, by counties in the Évora district and by human's organs.
Discussion: *the country in general is currently sine-endemic, with only sporadic cases of hydatidosis, most often corresponding to old infections ('organized' hydatid cysts). For the Alentejo – once the great endemic region of the country – in the districts of Portalegre and Beja the counties are sine-endemic and some hypo-endemic. The Évora district had some meso-endemic counties and only one hyper-endemic, but in the quadrennium 2009-2012 in this district there was only hypo-endemic and sine-endemic counties.*

Key-words: *hydatidosis, echinococcosis, epidemiology, incidence, Portugal.*

/ Introdução

A equinococose-hidatidose é uma zoonose parasitária provocada por quatro espécies de *Echinococcus* – *E. granulosus* (Batsch 1786), *E. multilocularis* (Leuckart 1863), *E. oligarthrus* (Diesing 1863) e *E. vogeli* (Rausch *et* Bernstein 1972) –, sendo que no nosso País existe tão-só a primeira espécie.[1, 2] O *E. granulosus* tem como hospedeiro definitivo o cão (equinococose) e como hospedeiros intermediários vários herbívoros domésticos (hidatidose), de que, entre nós, o mais importante é a ovelha.[2, 3]

Tradicionalmente, a região mediterrânea é tida como endémica em hidatidose humana, embora em decréscimo progressivo, mas diversos trabalhos – por motivos não muito plausíveis – consideram Portugal um país hiperendémico.[4, 5] Todavia, esta asserção é reducionista, uma vez que tão-só o distrito de Évora apresentava outrora, efectivamente, incidências desta zoonose concordantes com os critérios de hiperendemicidade.[6,7]

Assim, este trabalho tem como objectivo principal mostrar a distribuição da hidatidose em Portugal e, outrossim, objectivar o acentuado decréscimo actual da sua endemicidade no distrito de Évora.

/ Material e métodos

Para a análise da situação hidatidológica no País, recorremos aos dados oficiais publicados, isto é, às estatísticas das "Doenças de Declaração Obrigatória".[8, 9] Cobrem um lapso de tempo de 22 anos (1987-2008) – 1987 foi o ano a partir do qual a notificação da hidatidose passou a ser obrigatória. As estatísticas hidatidológicas posteriores a 2008 ainda não



tinham sido disponibilizadas à data da redacção deste trabalho.

No que respeita ao distrito de Évora, utilizámos a nossa casuística pessoal – Consulta de Hidatidologia do Hospital do Espírito Santo de Évora (HESE) –, com dados disponíveis a partir de 1979. Para a confirmação clínica do diagnóstico da hidatidose efectuámos estudos imagiológicos (radiografias, cintigrafias, ecografias, tomografias computorizadas e ressonâncias magnéticas, em função de cada caso concreto)[10,11] e estudos sero-imunológicos, sensíveis e específicos, e que foram variando em função das técnicas disponibilizadas por vários laboratórios oficiais (látex, hemaglutinação, imunodifusão, imunoelectrodifusão, ELISA, imunofluorescência, ELIEDA, immunoblot, IgG1 e IgG4 específicas).[12,13,14,15]

Na identificação precisa dos locais de contágio dos doentes do distrito de Évora – necessária, *verbi gratia*, para uma determinação correcta da incidência por concelhos – utilizámos a "Carta Militar de Portugal", na escala de 1/25 000, a mais detalhada existente para o território nacional.[16]

Para os cálculos epidemiométricos das incidências da hidatidose por 100 000 habitantes/ano recorremos aos "Recenseamentos Gerais da População", correspondentes ao período em estudo.[17]

Adoptámos os seguintes critérios de endemicidade: a WHO define a hiperendemicidade para valores de incidência ≥ 10 casos/100 000 habitantes/ano,[18] e nós já antes tínhamos definido a meso-endemicidade para incidências entre 5 e 10 casos e a hipo-endemicidade para incidências < 5 casos.[6]

Na análise dos vários parâmetros do apuramento estatístico utilizámos, quando indicados, os cálculos do teste de $\chi 2$ e dos limites de confiança (LC) a 95% – guardámo-nos, pois, de praticar "(...) *une erreur grossière: le résultat sous forme de pourcentage n'est pas accompagné de son intervalle de confiance.* (...)"[19]

/ Resultados

"Doenças de Declaração Obrigatória". No período coberto pelas estatísticas oficiais disponíveis, 1987-2008, encontram-se registados na globalidade do País 471 casos de hidatidose, sendo a sua distribuição por Regiões como segue: Região Norte: 21 casos (4,5% – LC: 2,8-6,7); Centro: 44 casos (9,3% – LC: 6,9-12,3); Lisboa e Vale do Tejo: 40 casos (8,5% – LC: 6,1-11,4); Alentejo: 361 casos (76,6% – LC: 72,6-80,4); Algarve: cinco casos (1,1% – LC: 0,3-2,5).

A distribuição por distritos dos 361 casos respeitantes especificamente à Região Alentejo era a seguinte (Fig. 1): Portalegre: 26 casos (7,2% – LC: 4,8-10,4); Évora: 229 casos (63,4% – LC: 58,2-68,4); Beja: 106 casos (29,4% – LC: 24,7-34,4).

Sendo óbvia, comparativamente, a importância desta parasitose na região alentejana, elaborámos a Fig. 2 onde cotejamos o Alentejo com o resto do País (no sentido de eliminar as variações da ocorrência por anos, agrupámos os casos declarados por quinquénios; dispondo-se de um total de 22 anos, tivemos pois, de prescindir de dois anos, 1987 e 1988). Eis a distribuição dos 319 casos de hidatidose, por quinquénios, no Alentejo: 1989-1993: 45 casos; 1994-1998: 166 casos; 1999-2003: 79 casos; 2004-2008: 29 casos. No resto do País (93 casos): 1989-1993: 27 casos; 1994-1998: 33 casos; 1999-2003: 16 casos; 2004-2008: 17 casos.

Casuística pessoal: Consulta de Hidatidologia do HESE.
No período respeitante aos 32 anos da nossa casuística, 1979-2010, estudámos na nossa Consulta 657 casos de hidatidose, sendo três indivíduos estrangeiros (0,5% – LC: 0,1-1,3), da Turquia, África do Sul e Roménia, e 654 portugueses (99,5% – LC: 98,7-99,9) que contraíram a doença em território nacional. Tratando-se de definir o padrão epidemiológico nacional, obviamente que será apenas sobre estes 654 casos portugueses que a seguir nos debruçaremos.

a) Casos de hidatidose por sexos. Dos 654 casos, 290 eram do sexo masculino (44,3% – LC: 40,5-48,2) e 364 do sexo feminino (55,7% – LC: 51,8-59,5). As diferenças entre sexos não são significativas (p> 0,05).

b) Casos de hidatidose por grupos etários. A distribuição dos pacientes era como segue: dos 0-9 anos: 20 indivíduos

QUADRO I – CONSULTA DE HIDATIDOLOGIA (HESE): INCIDÊNCIA MÉDIA ANUAL NO DISTRITO DE ÉVORA, POR CONCELHOS, NO TRINTÉNIO 1979-2008 E NO QUINQUÉNIO 2004-2008

Concelhos	Trinténio 1979-2008			Quinquénio 2004-2008		
	População residente* n	Casos de hidatidose n	Incidência média/ 100 000 hab./ano	População residente** n	Casos de hidatidose n	Incidência média/ 100 000 hab./ano
Alandroal	7 352	98	44,4	6 585	6	18,2
Mourão	3 330	24	24,0	7 288	3	8,2
Portel	7 647	38	16,6	11 382	4	7,0
Redondo	7 893	39	16,5	3 230	1	6,2
Arraiolos	8 235	39	15,8	7 616	2	5,3
Borba	8 283	38	15,3	7 782	2	5,1
Vila Viçosa	8 828	34	12,8	15 672	4	5,1
Reguengos Mons.	11 475	41	11,9	8 871	2	4,5
Viana do Alentejo	5 841	19	10,8	7 109	1	2,8
Estremoz	16 402	46	9,3	18 578	1	1,1
Évora	53 984	105	6,5	56 519	2	0,7
Mora	6 477	12	6,2	5 788	-	0,0
Montemor-o-Novo	19 140	29	5,1	5 615	-	0,0
Vendas Novas	11 009	3	0,9	11 619	-	0,0
Total	175 860	565	10,7	173 654	28	3,2

* Média dos censos da população de 1981, 1991 e 2001. ** Censo da população de 2001.

(3,1%); dos 10-19: 36 (5,5%); dos 20-29: 57 (8,7%); dos 30-39: 86 (13,1%); dos 40-49: 90 (13,8%); dos 50-59: 120 (18,3%); dos 60-69: 143 (21,9%); dos 70-79: 87 (13,3%); dos 80-89: 14 (2,1%); dos 90-99: 1 (0,2%). Os extremos de idades foram de 2 e 96 anos, e a média etária situou-se nos 49,7 anos.

c) Casos de hidatidose nos grupos etários mais jovens. Dado o interesse de que a ocorrência da hidatidose juvenil se reveste para o estudo da importância da sua transmissão activa numa dada região, procedemos ainda à análise, por quinquénios, dos casos diagnosticados nos indivíduos dos 0-19 anos de idade, apurando-se: 1979-1983: 10 casos; 1984-1988: 20 casos; 1989-1993: 14 casos; 1994-1998: nove casos; 1999-2003: três casos; 2004-2008: zero casos (Fig.3).

d) Casos de hidatidose por sectores de actividade. 320 indivíduos (48,9% – LC: 45,0-52,8) pertenciam ao grupo dos não activos (estudantes: 50 casos; domésticas: 87; reformados: 180; desempregados: 3) e 334 (51,1% – LC: 47,2-55,0) ao grupo dos activos (sector primário: 144 casos; sector secundário: 48; sector terciário: 141).

e) Casos de hidatidose segundo a posse de cães. Na totalidade do universo estudado, 452 indivíduos (69,1% – LC: 65,4-72,6) referiam a posse actual ou pretérita de cães, no seu domicílio ou no seu antigo núcleo familiar, e 202 (30,9% – LC: 27,4-34,6) negavam a posse de canídeos. A diferença entre os dois grupos é estatisticamente significativa ($p< 0,05$).

f) Casos de hidatidose segundo as localizações dos quistos hidáticos. A análise deste parâmetro tem manifesto interesse não só do ponto de vista clínico mas também do ponto de vista epidemiológico, dado que a importância da localização nos dois principais órgãos (fígado e pulmão) guarda relação com a incidência etária. Ora, o fígado surgiu como o órgão mais frequentemente atingido, com 502 casos (76,8% – LC: 73,3-79,9): 489 casos em localização primária exclusivamente hepática, seis casos em localização primária em associação a outros órgãos e sete casos em

QUADRO II – CONSULTA DE HIDATIDOLOGIA (HESE) NO TRINTÉNIO 1979-2008: INCIDÊNCIA MÉDIA ANUAL NO DISTRITO DE ÉVORA, POR QUINQUÉNIOS

Quinquénios	Casos de hidatidose n	Incidência média/ 100 000 hab./ano
1979–1983	94	10,7
1984–1988	147	16,7
1989–1993	117	13,3
1994–1998	125	14,2
1999–2003	54	6,1
2004–2008	28	3,2
Total	565	10,7

localizações secundárias em associações com outros órgãos. Quanto ao pulmão, registámos 46 casos (7,0 % – LC: 5,2-9,3): 41 casos em localização exclusivamente pulmonar e cinco casos em associação a outros órgãos.

g) Casos de hidatidose por locais de contágio. De acordo com os nossos inquéritos clínico-epidemiológicos, 572 indivíduos da nossa consulta (87,5% – LC: 84,7-89,9) teriam contraído a hidatidose no distrito de Évora e 82 (12,5% – LC: 10,1-15,3) noutros distritos.

Considerando tão-só os 82 casos relativos a outros distritos do País, que não Évora, eles distribuíam-se como segue: Região Norte: quatro casos (4,9% – LC: 1,3-12,0) – sendo um caso do distrito de Bragança e três de Vila Real –; Região Centro: cinco casos (6,1% – LC: 2,0-13,7) – um caso do distrito de Aveiro, dois de Castelo Branco, um de Coimbra e um de Viseu –; Região de Lisboa e Vale do Tejo: 11 casos (13,4% – LC: 6,9-22,7) – três casos do distrito de Lisboa, cinco de Santarém e três de Setúbal –; Região Alentejo, com exclusão do distrito de Évora: 59 casos (72,0% – LC: 60,9-81,3) – 25 do distrito de Beja e 34 do distrito de Portalegre –; Região do Algarve (distrito de Faro): três casos (3,7% – LC: 0,8-10,3).

h) Incidência da hidatidose no distrito de Évora. Sendo este o único distrito com incidências comprovadamente hiperendémicas desta zoonose parasitária,[1,2] onde há mais de 30 anos exercemos a nossa actividade hidatidológica e onde nos foi possível determinar os locais de contágio com certa precisão nas cartas topográficas à escala de 1/25 000, procederemos agora à análise detalhada da incidência desta parasitose por 100 000/habitantes/ano, posto que tão-só este parâmetro – quando criteriosamente analisado – é susceptível de comparação epidemiométrica com as estatísticas de outros autores e países. Notaremos, porém, que dada a necessidade de fazermos agrupamentos dos casos de hidatidose por quinquénios, de forma a corrigir-se a variabilidade anual sempre presente numa doença de manifestação clínica diferida em muitos anos relativamente à data de contágio, a nossa análise não cobrirá todo período de 32 anos do nosso estudo (1979-2010), mas sim um período de 30 anos (1979-2008); deixámos, pois, cair os anos de 2009 e 2010. Analisámos, assim, seis quinquénios.

- ***Incidência da hidatidose no trinténio 1979–2008.*** No Quadro I mostramos a incidência por 100 000 habitantes, calculando a respectiva média anual. A incidência média para todo o distrito de Évora situava-se em 10,7 casos/100 000/hab./ano. Porém, este valor merece ser devidamente ponderado: se ao cômputo geral da população total do distrito, 175 860 indivíduos residentes, retirarmos 42 769 indivíduos das freguesias urbanas da grande cidade de Évora (como dito em Material e Métodos, para o lapso de tempo de 30 anos trabalhámos com as médias dos Censos estatísticos de 1981, 1991 e 2001), o índice de incidência para o que podemos chamar a "população rural" do distrito de Évora sobe de 10,7 para 14,2 casos/100 000 hab./ano.
- ***Incidência da hidatidose por quinquénios.*** Relativamente à evolução da importância da doença hidática na globalidade do distrito, é óbvio o grande peso da incidência nas décadas de 80 e 90 e o seu bem manifesto declínio progressivo nos dois últimos quinquénios, situando-se, actualmente, em valores bastante modestos (Quadro II): 1979-1983: incidência de 10,7 casos/100 000/hab./ano; 1984-1988: 16,7; 1989-1993: 13,3; 1994-1998: 14,2; 1999-2003: 6,1; 2004-2008: 3,2.
- ***Incidência da hidatidose por concelhos.*** Damos no Quadro I a importância da incidência da hidatidose por concelhos, calculando a média anual para 30 anos da nossa casuística pessoal. Por valores decrescentes, verificou-se que, em 1979-2008, o concelho do Alandroal era o mais atingido (44,4 casos/100 000/hab./ano) e o concelho de Vendas Novas o que apresentava valores mais diminutos (0,9 casos). Fazemos notar que se aos 53 984 residentes do concelho de Évora – o grande concelho urbano do distrito – retirarmos os 42 769 habitantes das freguesias urbanas, nas freguesias de feição rural a incidência global sobe de 6,5 casos/100 000/hab./ano, para uma incidência de 22,1/100 000/hab./ano, isto é, este concelho, que se enquadrava numa incidência meso-endémica, passa a ser hiperendémico. Este particular aspecto fizemo-lo nós reflectir na Fig. 4.

Dado o carácter dinâmico da transmissão da hidatidose ao longo do tempo, impõe-se cotejar aquelas incidências de 30 anos com os dados estatísticos mais actuais, isto é, os do último quinquénio, por forma a perceber-se a evolução, no espaço e no tempo, da endemia hidatídica no distrito (Quadro I). À semelhança do que fizemos para o trinténio, também aqui analisámos, paralelamente, a incidência excluindo as freguesias urbanas da cidade de Évora: assim, no quinquénio 2004-2008, a incidência média na globalidade do distrito sobe de 3,2 casos/100 000 hab./ano para 4,3 (o que não altera a situação de hipo-endemicidade do distrito), e no concelho de Évora sobe de 0,7 para 3,4 casos (o que também não altera a sua situação de hipo-endemicidade) – Fig. 5.

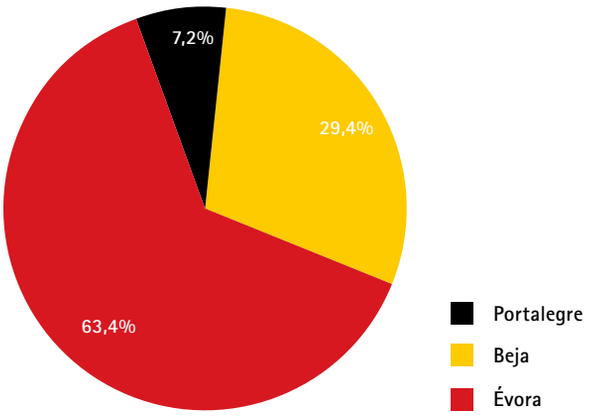


Figura 1: Casos de hidatidose, por distritos, ocorridos na Região Alentejo em 1987-2008 ("Doenças de Declaração Obrigatória").

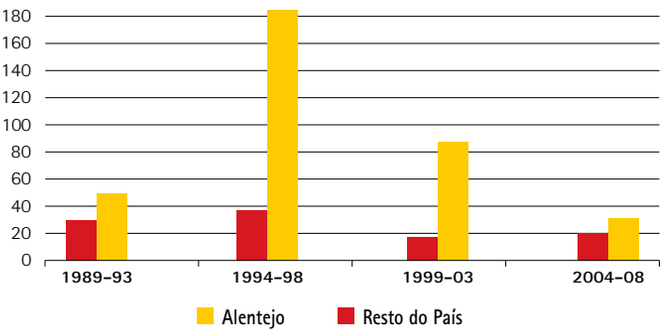


Figura 2: Comparação, por quinquénios, dos casos de hidatidose ocorridos na Região Alentejo e no resto do País ("Doenças de Declaração Obrigatória").

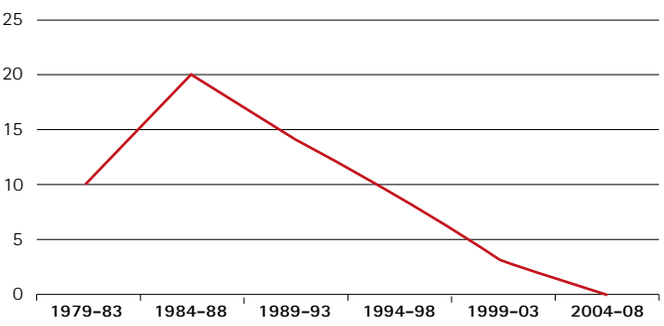


Figura 3: Consulta de Hidatidologia (HESE): casos de hidatidose, por quinquénios, no grupo etário dos 0-19 anos de idade.

/ Discussão

No final da década de 70 passámos a integrar o quadro clínico do Hospital Distrital de Évora (actual Hospital do Espírito Santo de Évora), e demos então início a estudos parasitológicos prospectivos de campo, por amostragem da população residente, interessando a hidatidose,[1,2,20,21] outras parasitoses[22,23] e diversas zoonoses[24,25].

Naquele tempo, a população rurícola portuguesa tinha acesso apenas a esporádicas consultas médicas nas "Casas do Povo". Todavia, com a instituição do Serviço Nacional de Saúde, "*universal e geral, tendencialmente gratuito*",[26] praticamente toda a população do País passou a estar sob escrutínio médico, permitindo o diagnóstico das patologias mais relevantes. Metodologicamente, prescindimos depois dos estudos prospectivos (transversais) e passámos a privilegiar então os estudos retrospectivos (longitudinais), os únicos que facultam uma apreensão correcta do sentido evolutivo de uma dada entidade nosológica. Assim, foi com base na nossa casuística clínica de três décadas que elaborámos o presente estudo – aliás, nunca os estudos sero-epidemiológicos de campo nos teriam permitido reunir uma casuística hidática de mais de seis centenas e meia de casos.

No contexto geral das doenças infecciosas e parasitárias no nosso País (para cuja disseminação a transumância contribuiu outrora manifestamente),[27,28] a hidatidose é aquela em que é possível dispor-se de uma informação epidemiológica mais detalhada, no tempo e no espaço.[1,2,5,7,27,29,30,31] O trabalho mais antigo sobre hidatidose que, nas nossas pesquisas em várias bibliotecas do País, conseguimos identificar,[2] remonta a 1864, e tratava-se de uma tese de licenciatura.[31] Depois, fomos localizando um número crescente de publicações, que testemunham o crescendo desta zoonose parasitária e o interesse clínico que ela foi merecendo. Como mostrámos em trabalhos anteriores,[1,2] a partir do início do século XX passou a ser possível quantificar a acuidade da hidatidose por recurso à informação sobre os casos intervencionados nos Hospitais Civis de Lisboa (para esta instituição hospitalar era referenciada a grande maioria dos doentes com hidatidose diagnosticados no País). Aquele estudo estendeu-se até 1978, mas a partir de 1979 passámos a dispor da nossa própria casuística, podendo mostrar, conjuntamente com as estatísticas oficiais, que a hidatidose humana continuou a crescer, atingindo o seu acúmen na década de 90 (Fig. 2).[6,7] A partir daí, assistiu-se ao seu declínio acentuado e à estabilização do número de casos no último quinquénio, com valores de ocorrência bastante modestos.[7] Para tal concorreu o facto de estar o Alentejo a perder a sua vocação de região votada à pastorícia extensiva: as explorações pecuárias passaram a ser parqueadas e os pastores tradicionais, secundados pelos respectivos cães de gado, vão-se tornando raros; as populações locais estão, ultimamente, a transitar do sector primário para o sector terciário; atribuem-se subsídios comunitários para que as terras permaneçam em pousio, com o subsequente desemprego ou êxodo das populações rurais, etc. Compreender-se-á, pois, que, neste contexto, a exposição das gentes ao contágio pelo *E. granulosus* se tenha tornado esporádica e que o ciclo de transmissão da parasitose tenha sido mesmo interrompido em áreas outrora endémicas.

Ocorrência da Hidatidose na generalidade do País. Para a década de 80, computámos a incidência nacional em 2,2 casos/100 000 hab./ano,[2] o que, *grosso modo*, representaria apenas cerca de 1/3 da incidência de então, por exemplo na vizinha Espanha,[33] valor também muito abaixo do doutros países mediterrânicos como a



Figura 4: Consulta de Hidatidologia (HESE): incidência média anual no trinténio 1979-2008, no distrito de Évora, por concelhos (cinza escuro: concelhos hiperendémicos; cinza de transição: concelhos meso-endémicos; cinza claro: concelho hipo-endémico).



Figura 5: Consulta de Hidatidologia (HESE): incidência média anual no quinquénio 2004-2008, no distrito de Évora, por concelhos (c. f. Fig. 4).

Grécia, Chipre, etc.[1] Ora, se nos ativermos à média do último quinquénio das estatísticas oficiais portuguesas (2004-2008), encontraremos uma incidência de 0,1 casos /100 000 hab./ano (46 casos numa população de 9.869.343 indivíduos). Assim, Portugal é manifestamente um país hipo-endémico, e para ascender à situação de hiperendemicidade teríamos de ver os casos de hidatidose nacional multiplicados por 100!

Acresce que para além de uma incidência humana de ≥ 10 casos por 100 000 hab./ano, a WHO inclui também como critério de hiperendemicidade prevalências de > 50% em ovinos.[2] Ora, em Portugal, no lapso de tempo de um quarto de século (1944-1968), a rejeição de vísceras em ovinos por nós apurada foi apenas de 2,2%![1,2]

Ocorrência da hidatidose por Regiões administrativas no País. A incidência por Regiões no último quinquénio (2004-2008) foi a seguinte: Região Norte: incidência de 0,02 casos/100 000 hab./ano (quatro casos numa população de 3.687.293 indivíduos residentes); Lisboa e Vale do Tejo: 0,02 (três casos em 2.661.850 indivíduos); Algarve: 0,05 (um caso em 395.218 indivíduos); Centro: 0,1 (nove casos em 2.348.397 indivíduos); Alentejo: 0,7 (29 casos em 776.585 indivíduos). Assim, em termos de dados oficiais todas as regiões do País se situam, pois, no grupo da hipo-endemicidade, com valores assaz muito modestos.

Ocorrência da hidatidose na Região Alentejo. Ainda de acordo com as estatísticas oficias, a incidência por distritos no Alentejo, no último quinquénio, foi como segue: Portalegre: 0,3/100 000 hab./ano (dois casos em 127.018 indivíduos); Beja: 0,9 (sete casos em 161.211 indivíduos); Évora: 2,3 (20 casos em 173.654 indivíduos). Mais uma vez, estamos perante valores manifestos de hipo-endemicidade.

Ocorrência da hidatidose no distrito de Évora. Este é o único distrito em que, rigorosamente, em termos clínico-epidemiológicos fazia sentido falar-se, outrora, de hiperendemicidade.[1,2,6,7,29] Reportando-nos à nossa casuística pessoal, que nos permite fazer descer a análise epidemiológica a nível do concelho, vemos que até ao quinquénio 1994-1998 o distrito era hiperendémico, no quinquénio 1999-2003 passou ser meso-endémico e no último quinquénio, 2004-2008, era já hipo-endémico (Quadro II).

O Quadro I mostra que, no trinténio de 1979-2008, dez concelhos (Alandroal, Mourão, Évora rural, Portel, Redondo, Arraiolos, Borba, Vila Viçosa, Reguengos de Monsaraz e Viana do Alentejo) ainda eram hiperendémicos, três meso-endémicos (Estremoz, Mora e Montemor-o-Novo) e apenas um hipo-endémico (Vendas Novas). Todavia, se nos ativermos aos valores do último quinquénio, 2004-2008, vemos que: tão-só o concelho do Alandroal reunia ainda o critério para ser considerado hiperendémico; seis concelhos eram meso-endémicos (Mourão, Portel, Redondo, Arraiolos, Borba e Vila Viçosa); quatro, hipo-endémicos (Reguengos de Monsaraz, Viana do Alentejo, Estremoz e Évora); e em três (Mora, Montemor-o-Novo e Vendas Novas) não registámos nenhum caso de hidatidose. Por cotejo, as Figs 4 e 5 evidenciam, inequivocamente, a evolução regressiva que a parasitose apresentou no distrito eborense no lapso de tempo de três décadas.

Fazemos contudo notar que, como visto, a nossa análise quedou-se no quinquénio 2004-2008, por não dispormos ainda de dados para analisarmos o quinquénio seguinte, 2009-2013; todavia, trabalhando o quadriénio já transcorrido de 2009-2012, apurámos que só restavam no distrito de Évora cinco concelhos hipo-endémicos (Alandroal, Portel, Redondo, Reguengos de Monsaraz e Évora), sendo os restantes nove *sine*-endémicos (Mourão, Arraiolos, Borba, Vila Viçosa, Viana do Alentejo, Estremoz, Mora, Montemor-o-Novo e Vendas Novas). Para a globalidade do distrito, a incidência naquele quadriénio mostrou ser agora hipo-endémica, aliás com um valor já muito modesto: 0,9 casos/100 000 hab./ano.

Se atentarmos no facto de que a grande maioria dos indivíduos com hidatidose se situava entre os 50 e os 79 anos de idade (a década

etária de 60-69 anos era a mais atingida,[7] o que constitui uma raridade em termos de epidemiometria da hidatidose), compreenderemos que mesmo os doentes hidáticos tidos como *novos casos* não representam, realisticamente, *novos contágios*: a aquisição da doença teria ocorrido, por certo, há já algumas décadas (em geral na juventude, quando colaboravam no pastoreio de gados), sendo actualmente o ciclo de transmissão da zoonose bastante diminuto, ou terá mesmo sido interrompido, estando-se apenas a diagnosticar casos que correspondem a contágios antigos mas em que só agora se efectuam estudos clínicos dirigidos à zoonose parasitária em causa. Aliás, os doentes que nos são actualmente referenciados pelos Clínicos Gerais dizem respeito, o mais das vezes, a simples achados imagiológicos, identificados em especial aquando da efectivação de ecografias pedidas para outras situações clínicas que não o quisto hidático.

Um dos parâmetros mais fiáveis em termos de avaliação da importância da transmissão activa da hidatidose em dado momento é a ocorrência de casos em indivíduos jovens. Ora, como visto supra, na nossa casuística no quinquénio 2004-2008 já não se registou nenhum caso entre os 0-19 anos de idade (Fig. 3). Outrossim, nas regiões em que a transmissão é activa, a ocorrência de casos com localização pulmonar é bastante elevada; todavia, os quistos hidáticos pulmonares passaram a constituir uma raridade entre nós.

Finalmente, lembremos que os quistos hidáticos são seres vivos, que nascem, crescem e morrem, e que, clinicamente, é muito importante aquilatar-se da sua fase evolutiva, isto é, da sua viabilidade. A imagiologia moderna, em conjugação com a imunologia, faculta-nos essa avaliação para os quistos hepáticos, que representam a maioria. Com efeito, quer a classificação de Gharbi[34] quer a da WHO[35] (que, afinal, trocou apenas os tipos II e III de Gharbi, entre si) ao determinarem o estádio evolutivo dos quistos hidáticos aquilatam da sua maior ou menor viabilidade, ou seja, o seu grau de 'organização' ou envelhecimento. Ora, nas duas últimas décadas, na nossa clínica hidatidológica não observámos qualquer quisto do tipo I de Gharbi (CL, CE1 e CE2 da WHO: "*Active group: cysts developing and are usually fertile.*"). Os quistos diagnosticados estavam já em degenerescência (tipo II de Gharbi ou CE3 da WHO: "*Transition group: cysts starting to degenerate, but usually still contain viable protoscoleces.*") ou eram mesmo, maioritariamente, quistos não viáveis (tipos IV e V de Gharbi ou CE4 e CE5 da WHO: "*Inactive group: degenerated or partially or totally calcified cysts – very unlikely to be fertile.*"),[35] o que está em absoluta concordância com a maior ocorrência da hidatidose, na nossa casuística, em grupos etários mais envelhecidos, isto é, com contágios bastante antigos.

/ Conclusões

Por motivos não facilmente discerníveis, quer a nível exógeno quer a nível interno, em publicações e em congressos continua a fazer-se passar a mensagem de que em relação à hidatidose Portugal é, quiçá, o único país hiperendémico da Europa, o que é completamente erróneo – como visto, a nossa análise desconstrói essa 'ideia feita'. Epidemiometricamente, tão-só o distrito de Évora foi, *outrora*, hiperendémico, mas no presente situa-se já no nível da hipo-endemicidade.

Assim, a "necessidade" de uma campanha de luta contra a equinococose-hidatidose no nosso País – ideia que temos visto ser defendida em diferentes foros – não apresenta, à luz dos dados epidemiológicos disponíveis, qualquer razão de ser: um simples estudo de custo/benefício mostraria, facilmente, a sua completa inutilidade. Mas, obviamente, tal não anula a necessidade de desparasitações regulares e em moldes eficazes dos canídeos – os hospedeiros definitivos do *E. granulosus* e os primeiros elos na cadeia de transmissão da doença –, desparasitações essas que, elementarmente, deveriam ser acompanhadas dos imprescindíveis estudos de prevalência da equinococose canina, o que não se verifica.

/Referências Bibliográficas

1. David de Morais JA. *A Hidatidologia em Portugal*, vols I e II. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 1993 (tese de doutoramento).

2. David de Morais JA. *A Hidatidologia em Portugal* (série «Manuais Universitários»). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1998.

3. David de Morais JA. "A subespeciação do *Echinococcus granulosus* em Portugal". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2011; 7(3): 131-139.

4. Matossian RM, Rickard MD, Smyth JD. "Hydatidosis: a global problem of increasing importance". Bulletin of the WHO 1977; 55: 499-507.

5. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. "Echinococcosis". *Lancet* 2003; 362: 1295-1304.

6. David de Morais JA. "Hidatidose humana. Estudo clínico-epidemiológico no distrito de Évora durante um quarto de século". Acta Med Port 2007; 20 (1): 1-10 – publicação *on-line*: http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2007-20/1/1-10.pdf

7. David de Morais JA. "Progressão e declínio da hidatidose humana em Portugal: análise histórico-epidemiológica". Medicina Interna 2010; 17(4): 274-85. Errata: Medicina Interna 2011; 18(1): 58. Disponível on-line: http://www.spmi.pt/revista/vol17/vol17_2010_n4_274_285.pdf

8. INE. Estatísticas da Saúde. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1987 a 1994.

9. Ministério da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória. Lisboa: Direcção de Serviços de Informação e Análise, Divisão de Epidemiologia, 1995-2007. Disponível on-line: www.dgs.pt

10. David de Morais JA. "Hidatidose hepática e sindroma de Budd-Chiar. A propósito de um caso clínico tratado com Mebendazol". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1997; 20 (1): 63-67.

11. David de Morais JA. "Hidatidose "universal" subsequente a traumatismo do abdómen". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1999; 22: 47-51.

12. Rombert PC, David de Morais JA, Trinca AT. "Controlo imunológico da terapêutica da Hidatidose". In: *Hidatidologia*, Libro III. Badajoz: Asociación Española de Hidatidologia, 1983: 120-122.

13. Sampaio-Silva ML, David de Morais JA, Wattré P, Bermonte ML. "Apport du dosage radioimmunométrique des anticorps IgG, IgA et IgE au diagnostic et à la surveillance de l'Hydatidose humaine. A propos de 75 cas". Médecine et Maladies Infectieuses 1989; 19 (6/7): 367-371.

14. Ângelo H, Ralha F, Ferreira I, Gomes S, David de Morais JA. "Padrões de resposta humoral na hidatidose tratada". Acta Parasitológica Portuguesa 2003; 10(1): 56-57.

15. David de Morais JA. Abordagem clínica integrada. "Considerações a propósito de um caso de hidatidose múltipla grave". Medicina Interna 2006; 13 (4): 278-288. Disponível *on-line*: http://www.spmi.pt/revista/vol13/vol13_n4_2006_278_288.pdf

16. Carta Militar de Portugal. Serviço Cartográfico do Exército. Escala 1/25 000; 1942, 1944, 1965, 1968, 1973, 1975: cartas 394, 395, 398, 408-412, 421-427, 435-441, 445-452, 456-463, 469-474, 478-483, 489-493, 500, 501, 503.

17. INE. Censos 1981, 1991 e 2001. XII, XIII e XIV Recenseamento Geral da População. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1981, 1991, 2001.

18. Bowles J, McManus DP. "Molecular characterisation of Echinococcus". Archivos de la Hidatidosis (Rome) 1991; 30: 55-63.

19. Lacaine F. "Les statistiques dans les articles médicaux: lecture critique". *Revue Praticien* 1983; 33 (21): 1107-1111.

20. David de Morais JA, Rombert PC, Trinca AT. "Subsídios para o conhecimento epidemiológico da Hidatidose rural no Alto Alentejo. I - Inquérito sero-epidemiológico efectuado em duas aldeias da freguesia de Santiago Maior". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1985; 8 (1-4): 83-94.

21. David de Morais JA, Rombert PC. "Subsídios para o conhecimento da epidemiologia da Hidatidose rural no Alto Alentejo. II -Inquérito sero-epidemiológico efectuado na freguesia do Vimieiro". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1987; 10 (3): 161-169.

22. David de Morais JA. Helmintíases Intestinais Endémicas na Freguesia de Monsaraz (Alto Alentejo). Subsídios para o seu Conhecimento Epidemiológico. Lisboa: Infecon, 1984.

23. David de Morais JA, Rombert PC, Trinca AT. "Larva migrante visceral. Subsídios para o seu conhecimento epidemiológico no distrito de Évora". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1990; 13(4): 227-234. (Errata: *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1991; 14: 89).

24. David de Morais JA. "Nosografia do distrito de Évora: estudos prospectivos de campo". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1997; 20 (1): 5-14.

25. David de Morais JA. "Zoonoses emergentes em Portugal: epidemiologia e clínica". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2009; 5 (3): 95-114.

26. *Constituição da República Portuguesa*. Coimbra: Livraria Almedina, 1989: 32, art. 64º.

27. David de Morais JA. "The Issue Concerning Diffusion of Echinococcosis/Hydatidosis in Portugal: The Role of Transhumance. XVIII International Congress of Hydatidology". Archivos Internacionales de la Hidatidosis 1997; 32: 9-21.

28. David de Morais JA. *A Transumância de Gados Serranos e o Alentejo*. Évora: Câmara Municipal de Évora, 1998.

29. David de Morais JA. "Estudo epidemiológico da Equinococose-Hidatidose no distrito de Évora: problemática metodológica". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1997; 20 (3): 137-145.

30. David de Morais JA. "Hidatidose esplénica: 20 anos de experiência epidémico--clínica". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2000; 23: 167-174.

31. David de Morais JA. "Hidatidose abdominal secundária a acidentes traumáticos: a nossa experiência de 20 anos em área endémica". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2002; 1 (1): 6-15.

32. Júlio de Sousa J. "Reflexões sobre o diagnóstico d'um kysto do fígado e seu tratamento". Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa, 1864 (tese de licenciatura).

33. Perez-Gallardo M, Bereciartua EQ. "La hidatidosis en España". In: *Parasitologia en el Sur-Oeste de Europa*. Valencia: Congreso Internacional de las Asociaciones Sudocidental-Europeas de Parasitologia, 1991: 333-334.

34. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. "Ultrasound examination of the hydatic liver". *Radiology* 1981; 139: 459-463.

35. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Trop 2003; 85: 253-261.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Sífilis com envolvimento pulmunar: revisão da literatura a propósito de um caso clínico

Syphilis with pulmonary involvement: review of the literature apropos of a clinical case

/ C. A. Teixeira[1] / P. B. Medeiros[1]
/ R. Sampaio[2] / C. Sousa[3] / F. Almeida[4]

[1] Interno Complementar de Medicina Interna
[2] Interno Complementar de Anatomia Patológica
[3] Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Hospital Distrital de Chaves
[4] Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto EPE – Hospital de Santo António

Correspondência:
Carla Alexandra da Costa Teixeira
Rua 21 nº399, 3º andar
4500-267 Espinho
Telemóvel: +351 91 567 74 90
e-mail: carlalexandra@portugalmail.com

Artigo recebido em
2012-12-27

Artigo aceite para publicação em
2013-1-30

/ Resumo

A Sífilis é uma doença venérea causada pelo *Treponema pallidum*, conhecida como a grande simuladora, pela variedade de manifestações clínicas.
O envolvimento pulmonar é raro.
Apresenta-se o caso de um homem de 69 anos, com história prévia de Sífilis tratada, sem doença pulmonar conhecida, que se apresentou com tosse, hemoptises, febre, dispneia para médios esforços e lesões cutâneas. Dos exames efetuados, há a salientar hipoxemia e nódulos pulmonares na TC, com estudo exaustivo sem evidência de neoplasia ou outra infeção. A VDRL foi positiva a 256 Dils. no soro e a 8 Dils. no LCR, e a histologia de pele compatível com goma sifilítica. Assumiu-se assim o diagnóstico de Sífilis terciária (pulmão, pele e SNC). O doente foi tratado com penicilina durante 14 dias, com resolução das lesões cutâneas e pulmonares e diminuição do título da VDRL. Dada a boa resposta ao tratamento e o aspecto característico das lesões, aceitou-se o diagnóstico de Sífilis pulmonar.
Os autores decidiram-se pela publicação deste caso clínico por estarmos perante uma forma de apresentação rara, bem como para destacar a Sífilis como uma doença que desafia há séculos a humanidade, quer pela capacidade de simular outras entidades, quer por se manter como problema de saúde pública, apesar de ter um tratamento eficaz e barato.

Palavras-chave: Sífilis, pulmão, gomas.

/ Abstract

Syphilis is a venereal disease caused by Treponema pallidum, known for the great imitator, by the variety of clinical manifestations. Pulmonary involvement is rare.
We present the case of a 69 years old man, with a previous history of treated Syphilis, without previous lung disease, who presented with cough, hemoptysis, fever, exertion dyspnea and skin lesions. It has been documented hypoxemia and pulmonary nodules in chest CT and an exhaustive study with no evidence of malignancy or other infection was made. Serum VDRL titer was 256 Dils, CSF VDRL titer was 8 Dils and skin histology was compatible with syphilitic gumma.

We conclude for the diagnosis of tertiary Syphilis infection (lung, skin and CNS). The patient was treated with penicillin for 14 days with cure of skin and lung lesions and a decrease in the VDRL title was documented. Given the good treatment response and the characteristic lesions appearance, the diagnosis of pulmonary Syphilis was assumed.
The authors decided for the publication of this clinical case because this is a rare presentation form, as well as to highlight Syphilis as a disease that defies humanity for centuries, due to the ability to simulate other diseases and because it is still a public health problem, despite an effective with low cost treatment.

Key-words: *Syphilis, lung, gumma.*

/ Introdução

A Sífilis é uma infecção venérea, sistémica e de evolução crónica, causada por uma espiroqueta, o *Treponema pallidum*.[1, 2]

A sua incidência diminuiu drasticamente com o uso da penicilina (tratamento de eleição). Em Portugal, os valores têm oscilado entre 1,76 e 2,37 casos por 100.000 habitantes, com um aumento nos últimos anos associado à infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

A evolução natural da doença na ausência de tratamento é bem definida e decorre, de acordo com a literatura clássica, em quatro estádios: Sífilis primária, secundária, latente e terciária. Inicialmente, decorre o período de incubação, assintomático, durante o qual ocorre a espiroquetemia. Cerca de três semanas após a inoculação surge a lesão clássica, indolor, denominada de cancro duro, tipicamente acompanhada de linfadenopatia regional (Sífilis primária). Duas a oito semanas após este estádio, desenvolve-se a fase de Sífilis secundária, caracterizada pela reprodução rápida e disseminação das espiroquetas, com tradução clínica sistémica, podendo estar presentes sintomas constitucionais gerais, envolvimento do SNC e pele (dermatose disseminada constituída por pápulas não pruriginosas, de tonalidade violácea e tamanhos variáveis com envolvimento palmo-plantar, podendo associar-se a enantema3). A este estádio segue-se o denominado período de Sífilis latente, traduzido pela ausência de sintomas ou manifestações clínicas, podendo no entanto ocorrer reactivações da fase secundária. Finalmente, anos após a exposição inicial (chegando a atingir os 30 anos), pode desenvolver-se em alguns doentes, o estádio de Sífilis Terciária no qual ocorre uma inflamação crónica lentamente progressiva, caracterizada pelo aparecimento de gomas sifilíticas (lesões granulomatosas que se podem manifestar virtualmente em qualquer órgão) e de endarterite obliterante que atinge os *vasa vasorum* da aorta e dos pequenos vasos do Sistema Nervoso Central.[1]

Novas classificações têm surgido de acordo com o tempo de evolução da doença,[4] com divisão apenas em duas fases: a recente e a tardia. A forma recente, caracterizada pela duração inferior a um ano, abrange três fases da nomenclatura clássica: primária, secundária e latente. A forma tardia, com mais de um ano de evolução, engloba parte do período latente e as manifestações clínicas da fase terciária, que surgem depois de período variável de latência.[2]

A Sífilis terciária é uma forma de doença rara na actualidade devido ao fácil acesso aos antibióticos,[5, 6] no entanto, a emergência de doenças venéreas associadas ao VIH associa-se ao aumento da incidência desta infecção.[5, 6]

O envolvimento pulmonar,[1, 7] que se caracteriza por nódulos pulmonares, denominados gomas (solitários ou múltiplos, sobretudo nos lóbulos médio e inferiores) e estrias fibróticas (geralmente com envolvimento pleural),[1, 6] está bem definido e descrito há mais de 100 anos.[8]

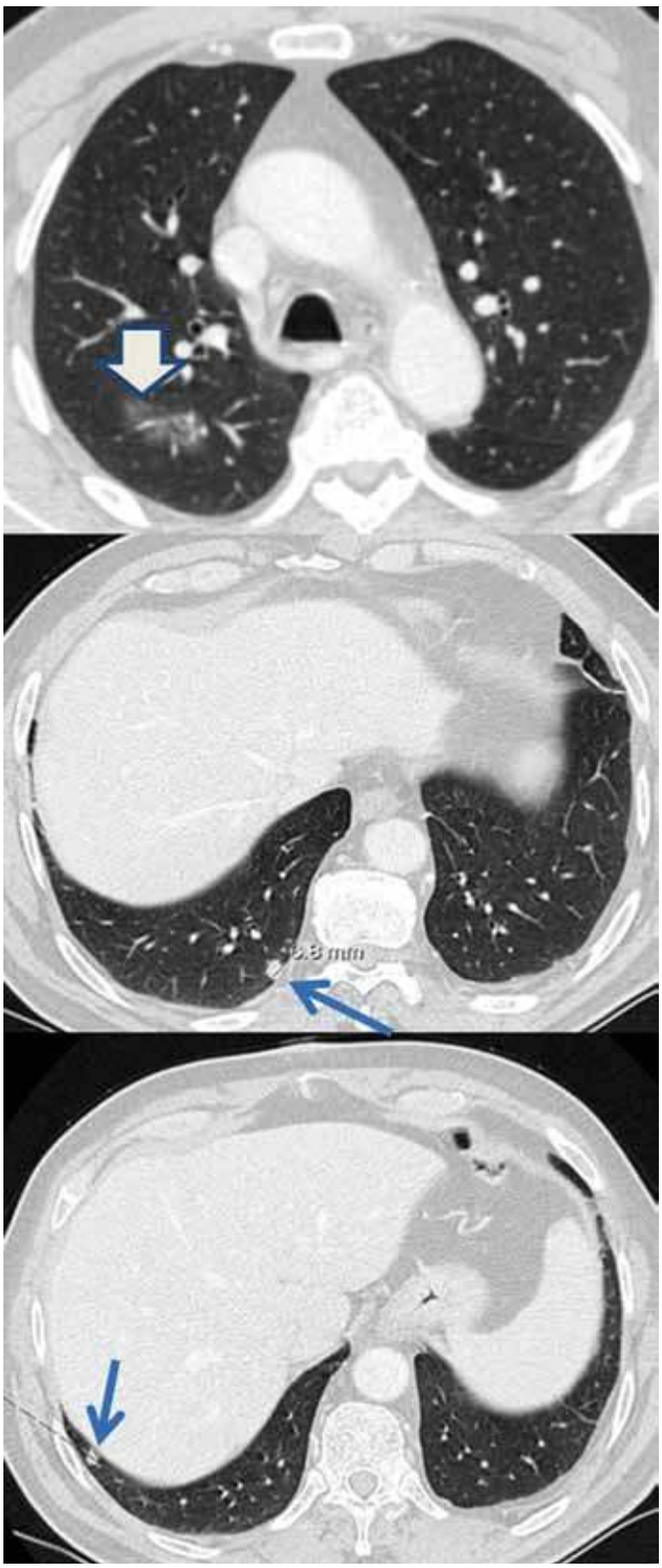


Figura 1: TC torácica inicial. Infiltrado interstício-alveolar no segmento posterior do lobo superior direito (seta larga). Três lesões nodulares com 4.5, 7 e 8 mm de diâmetro, sem calcificação da matriz, no lobo inferior direito, segmentos basal posterior, lateral e mediano (setas finas).

No entanto, é uma complicação rara da Sífilis terciária e extremamente rara na Sífilis secundária,[1] estando descritos poucos casos na literatura. No período pré-antibiótico, a prevalência do envolvimento pulmonar variava de 1 a 12,5%.[9]

/ Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um homem de 69 anos, administrativo, com comportamentos sexuais de risco com múltiplas parceiras, história prévia de sífilis primária tratada há 45 anos com antibiótico que se desconhece e dois episódios de sífilis secundária, com manifestações cutâneas há seis anos, submetido ao tratamento convencional com penicilina G benzatínica 2,4MU, IM, em três doses.

Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de tosse seca com quinze dias de evolução, com hemoptises de pequeno volume, febre e dispneia para médios esforços nas últimas 48h. Desde há um mês com lesões cutâneas papulares, ulceradas com centro necrótico, indolores e não pruriginosas no dorso e membros superiores, sem envolvimento das palmas das mãos e sem sintomas constitucionais.

Sem história de tabagismo, exposição profissional, exposição a animais ou viagens recentes.

Estava febril, taquipneico, com saturação de oxigénio ao ar ambiente de 92% e auscultação pulmonar com murmúrio vesicular globalmente diminuído, com sibilos dispersos bilateralmente, mais intensos no hemitórax direito.

Analiticamente sem leucocitose ou neutrofilia, com a Proteína C Reactiva (PCR) elevada (81,10 mg/L).

O Rx. do tórax antero-posterior mostrou infiltrado no lobo superior do pulmão direito. A pesquisa de antigénio do Pneumococo foi positivo na urina. Gasimetria de sangue arterial com hipoxemia (pO2 64 mmHg).

Foi assumido o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade e iniciou antibioterapia com levofloxacina. Calculou-se o índice de gravidade da pneumonia com um total de 89 pontos, correspondente a uma classe de risco III, com indicação para tratamento em ambulatório ou em internamento curto, tendo-se decidido por esta última opção.

No internamento, foi efectuada biopsia das lesões cutâneas e doseamento da VDRL sérica, e foi rastreado com marcadores víricos negativos.

Evoluiu favoravelmente, clínica e gasimetricamente, mas por persistência da dispneia de esforço, efetuou ecocardiograma transtorácico que não mostrou alterações e, Tomografia Axial Computorizada (TC) torácica com evidência de infiltrado interstício-alveolar no segmento posterior do lobo superior direito e três lesões nodulares com 4.5, 7 e 8 mm de diâmetro, sem calcificação da matriz, no lobo inferior direito, segmentos basal posterior, lateral e mediano (Figura 1).

Colocou-se a hipótese de tuberculose ou neoplasia metastizada, atendendo à imagiologia, pelo que se avançou no estudo. Foi

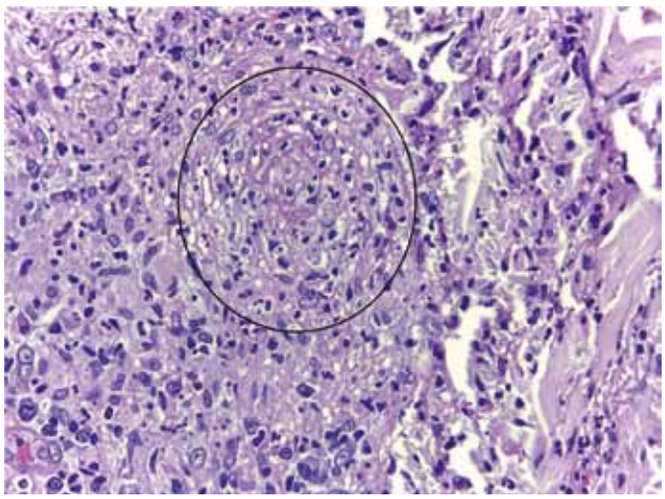


Figura 3: Endarterite obliterativa (círculo) em coloração HE com ampliação 200X.

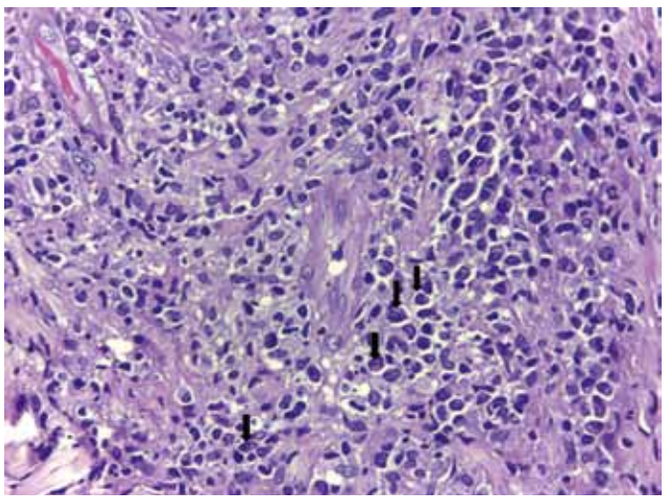


Figura 4: Numerosos plasmócitos (alguns assinalados com setas) em coloração HE com ampliação 200X.

submetido a broncofibroscopia óptica, sem alterações macroscópicas, com aspirado e lavado bronco-alveolar sem alterações citoquímicas, anátomo-patológicas ou microbiológicas e teste de Quantiferon que foi negativo, pelo que se excluíram infecções como a tuberculose, aspergilose, histoplasmose e coccidioidomicose. A ecografia abdominal, pélvica, renal, vesical e prostática não evidenciou alterações. A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia foram normais.

Dada a estabilidade clínica teve alta orientado para consulta externa de Medicina Interna para observação de resultados pendentes (histologia da pele e VDRL) e reavaliação imagiológica com TC do tórax após três semanas.

Na consulta, mantinha dispneia para médios esforços, sem outras queixas.

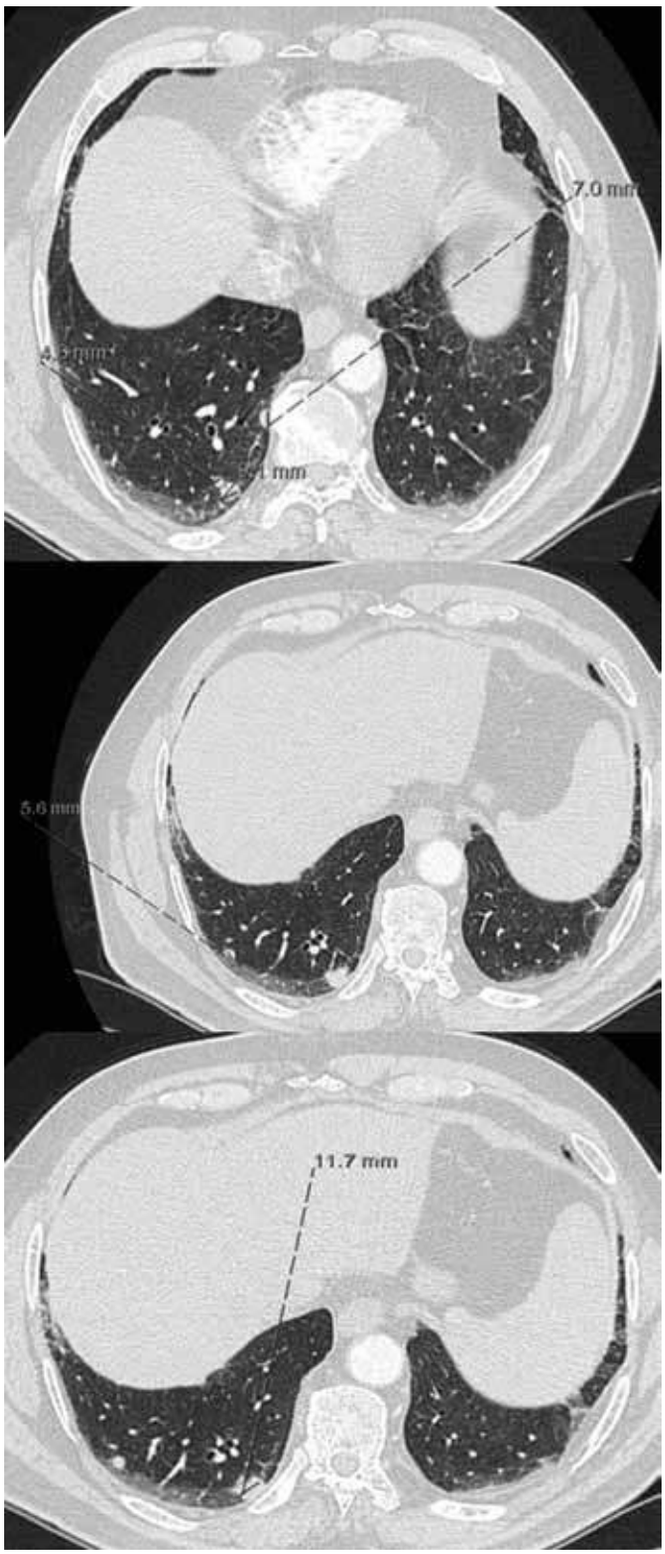


Figura 2: TC torácica de reavaliação. Aumento dimensional e em número, dos nódulos situados nos segmentos basais do lobo inferior direito (tracejado).



Figura 5: TC torácica três meses após tratamento. Normalização das lesões.

A TC do tórax de controlo (Figura 2) mostrou aumento dimensional e em número, dos nódulos situados nos segmentos basais do lobo inferior direito, observando-se, cerca de sete nódulos com diâmetros compreendidos entre os 12 mm e os 5 mm, imagiologicamente suspeitos de lesões de natureza secundária. A VDRL sérica foi positiva a 256 Dils, com TPHA e FTA-ABS positivos.

A Punção lombar, efetuada em regime de hospital de dia, mostrou Líquido Cefalorraquidiano (LCR) com aumento de proteínas totais (0,61 g/L; normal 0,00 – 0,45) e de albumina (0,67 g/L; normal 0,1 – 0,3), com pleocitose (17 cél/uL; normal 0 -5), glicose normal (0,69 g/L; normal 0,39 – 0,71) e VDRL positiva (8 Dils); mostrou ainda produção intratecal de anticorpos do tipo IgG (8,08 mg/dL; normal 1,00 – 4,00) e presença de 2 a 3 bandas oligoclonais de IgG.

A histologia cutânea mostrou processo inflamatório de carácter sub-agudo, granulomatoso, com células epitelióides e esboço de células gigantes, distribuídas essencialmente à volta de vasos, com abundante infiltrado de plasmócitos na lesão (Figuras 3 e 4), enquadrável no contexto clínico de sífilis, não se tendo identificado contudo espiroquetas pelos métodos de histologia convencional.

Aceitou-se o diagnóstico final de Sífilis terciária, com envolvimento pulmonar, cutâneo e do SNC, pelo que foi reinternado para tratamento com penicilina G cristalina, por via endovenosa, 24 milhões UI/dia (de 4/4h) durante catorze dias.

Houve melhoria imagiológica na TC do Tórax logo nas primeiras semanas de tratamento, com redução do tamanho dos nódulos.

Na consulta de reavaliação aos três meses após tratamento, constatou-se resolução da dispneia e das lesões cutâneas, a VDRL tinha um título de 32 Dils e a TC do Tórax revelou resolução completa das imagens (Figura 5).

Atualmente, aos dez meses de seguimento após tratamento, permanece clinicamente bem com título de VDRL 8 Dils.

/ Discussão

A raridade actual da fase terciária da sífilis, aliada à grande variabilidade da apresentação clínica, acarreta dificuldades no diagnóstico e condiciona atraso no início de tratamento. O envolvimento pulmonar é uma situação ainda mais rara, de acordo com a literatura existente, tanto no passado[10] como nos dias atuais.

O caso clínico apresentado não é exceção e o diagnóstico não foi pensado desde o início. Os autores não colocam em causa a possibilidade da pneumonia pneumocócica concomitante, mas o aspeto e a evolução dos nódulos pulmonares condicionou a investigação no sentido de doença neoplásica metastizada, que se excluiu, com realização de exames exaustivos e dispendiosos, que poderiam ter sido talvez dispensados.

A descrição histológica da biopsia de pele, compatível com goma sifilítica, e o título elevado de VDRL, foram fundamentais no rumo

da investigação, tendo-se assumido nessa altura o diagnóstico de Sífilis terciária. O LCR com padrão inflamatório e a positividade da VDRL no LCR confirmaram o diagnóstico de Neurossífilis.

O diagnóstico diferencial dos quadros com lesões nodulares pulmonares e lesões cutâneas é extenso e envolve várias entidades como: neoplasia metastizada, linfoma, sarcoma de Kaposi, granulomatose de Wegener, sarcoidose, artrite reumatóide, tuberculose, aspergilose angioinvasiva, histoplasmose, coccidioidomicose, entre outros[2] e que foram excluídos neste caso.

Nesta altura, ficavam por explicar os nódulos pulmonares em progressão. Sabe-se que a biopsia pulmonar acarreta riscos e nem sempre está acessível. Coleman *et al.* definiram critérios diagnósticos para o envolvimento pulmonar na sífilis e que compreendem:

1) história e exame físico compatíveis com sífilis;
2) serologia positiva para sífilis;
3) alterações pulmonares radiográficas associadas ou não a sintomas respiratórios;
4) exclusão de outras doenças pulmonares, quando possível, através de exames complementares: serológicos, citológicos e culturais;
5) melhoria radiológica evidente perante terapêutica anti-sifilítica instituída.[11]

Assim, e apesar de não se ter procedido a biopsia pulmonar, atendendo ao diagnóstico comprovado de sífilis terciária com envolvimento cutâneo e do SNC, a existência de lesões pulmonares características de envolvimento sifilítico (com resolução completa após tratamento) permite afirmar o envolvimento pulmonar por sífilis em fase terciária, na exclusão de outras doenças possíveis (nomeadamente infeciosas e não infeciosas, quer por métodos de imagem, quer por estudo microbiológico e anatomopatológico).

Este caso cumpre o propósito de evidenciar que o diagnóstico de sífilis pulmonar é difícil (não havendo forma de isolar o agente, a não ser por biopsia), e que na maioria dos casos é um diagnóstico de exclusão, comprovado por prova terapêutica, justificando o título "de grande simuladora" atribuído à sífilis.

Os autores decidiram-se pela sua divulgação por esta ser uma forma rara, relembrando que a Sífilis é uma doença que se mantém como problema de saúde pública, apesar de ter um tratamento eficaz e de baixo custo.

/ Referências Bibliográficas

1. Olson AL, Gutman JA, Welsh CH. "A 50-Year-Old man with skin lesions and multiple pulmonary nodules". *Chest* 2004; 125 (6): 2322-7.

2. Oliveira EVL, Rocha-Filho JA, Monteiro AA, Pozzeti EMO, Antonio JR. "Sífilis secundária com acometimento pulmonar". *An Bras Dermatol* 2007; 82(2):163-7.

3. Roque R, Vinagre F, Cordeiro I, Gonçalves P, Bartolo E, Canas da Silva J et al. "Manifestações reumáticas da Sífilis Secundária". Acta Reumatol Port 2012; 37: 175-9.

4. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, Van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on The Management of Syphilis. Int J STD AIDS 2009; 20(5): 300-9

5. Cohen CE, Winston A, Asboe D, Boag F, Mandalia S, Azadian B et al. "Increasing detection of asymptomatic syphilis in HIV patients". *Sex Transm Infect* 2005; 81:217-9.

6. Rocha-Filho JA, Gasparetto EL, Oliveira EVL, Souza Jr AS, Marchiori E. "Sífilis secundária com comprometimento pulmonar: Relato de um caso com ênfase nos achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética". *Rev Port Pneumol* 2007; 13 (5): 737-40.

7. Morgan AD, Lloyd WE, Price-Thomas C. "Tertiary Syphilis of the lung and its diagnosis". *Thorax* 1952; 7: 125-33.

8. Janković S, Mise K, Alujević A, Tocilj J, Marasović D, Andjelinović S. "A case of Syphilitic Interstitial Pulmonary Fibrosis". *Croat Med J* 1998; 39 (4):453-4.

9. Jun KH, Ju SH, Hyun SH, Yoo-Duk C. "Pulmonary syphilis mimicking pulmonary hematogenous metastases on chest CT and integrated PET/CT". *Chest* 2011; 21 (1): 34-7.

10. Spencer H. *Pathology of the lung.* 2nd ed. Oxford: Pergamon Press; 1963; pg 323-7.

11. Coleman DL, McPhee SJ, Ross TF, Naughton JL. "Secondary syphilis with pulmonary involvement". *West J Med* 1983; 138: 875-8.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Um caso de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae*

One case of liver abscess caused by Klebsiella pneumoniae

/ H. V. Dias[1] / I. Miguel[2] / A. C. Braga[3] / M. F. Roque[4]

[1] Interna de Formação Específica de Medicina Interna
[2] Interna de Formação Específica de Oncologia Médica
[3] Interna do Ano Comum
[4] Assistente Graduada de Medicina Interna

Instituição:
Serviço de Medicina III – Hospital de Santarém, EPE

Correspondência:
Helena Vieira Dias
Hospital de Santarém, EPE
Serviço de Medicina III
Avenida Bernardo Santareno
2005-177 Santarém
Telemóvel: +351 96 349 87 09
e-mail: lenajudite@gmail.com

Artigo recebido em
2012-08-31

Artigo aceite para publicação em
2013-01-10

/ Resumo

Introdução: A *Klebsiella pneumoniae* é frequentemente responsável por infecções do trato urinário, septicémias, pneumonias e infecções intra-abdominais adquiridas em meio hospitalar. Embora os abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* sejam raros, este é um agente emergente e com características particulares.
Objetivos: Análise de processo clínico relativo a um caso de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* com disseminação metastática, e respectiva revisão bibliográfica do tema.
Métodos: Caso clínico referente a uma mulher, de 70 anos, com história de internamento recente no serviço de cirurgia por icterícia obstrutiva tendo efectuado colangiopancreatografia retrógada endoscópica com litotrícia e extração de múltiplos cálculos. Duas semanas após alta hospitalar recorre ao serviço de urgência por mal-estar geral, anorexia e febre elevada. A investigação clínica revelou múltiplos abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae*. Durante o internamento surgem alterações neurológicas agudas, que se concluiu serem abcessos cerebrais resultado de disseminação hematogénea para o cérebro. A doente efectuou seis semanas de terapêutica com Ceftriaxone endovenoso seguido de Cefuroxima oral com resolução total do quadro clínico.
Resultados/Conclusões: Os abcessos hepáticos e cerebrais representam uma patologia associada a uma morbilidade e mortalidade elevadas, porém, o seu diagnóstico e tratamento precoce permite muitas vezes a resolução dos mesmos. O médico deve estar atento para a possibilidade de disseminação hematogénea.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*; abcesso; fígado; cérebro.

/ Abstract

Introduction: *Klebsiella pneumoniae is often responsible for urinary tract infections, septicemia, pneumonia and intra-abdominal infections acquired in hospitals. Although Klebsiella pneumoniae liver abscesses are rare, this is an emerging agent with specific characteristics.*
Objectives: *Analysis of clinical records on a patient hospitalized for Klebsiella pneumoniae liver abscess with metastatic spread, with literature review related to the topic.*

Methods: *Case report concerning a woman, 70 years, with a history of recent hospitalization in surgery service for obstructive jaundice with endoscopic retrograde cholangiopancreatography performed with lithotripsy and extraction of multiple calculus. Two weeks after discharge refers to the emergency department by general malaise, anorexia and high fever. Clinical investigation revealed multiple liver abscesses caused by Klebsiella pneumoniae. During hospitalization she began sudden neurological changes, the result of metastatic spread to the brain. The patient made six weeks of therapy with intravenous cephtriaxone followed by oral cefuroxyme with resolution of neurological deficits.*
Results/Conclusions: *Liver abscesses represent an illness with high morbidity and mortality however, their early diagnosis and treatment often allows the resolutions of them. The physician should be alert to the possibility of hematogenous spread.*

Key-words: *Klebsiella pneumoniae; abscess; liver; brain.*

/ Introdução

Até finais do século passado, a *Escherichia coli* constituía o principal microrganismo associado à formação de abcessos hepáticos. Recentemente, tem-se verificado uma incidência crescente de abcessos hepáticos causados por *Klebsiella pneumoniae* constituindo, neste momento, o principal agente patogénico na Ásia e países do Oriente[1, 2, 3].

Os abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* podem ser definidos como primários quando estão ausentes fatores predisponentes intra-abdominais, tais como, história de doença hepatobiliar, patologia colorrectal, cirurgia intra-abdominal ou trauma, identificando-se maioritariamente, neste caso, um isolado monomicrobiano, ao contrário do que se verifica nos abcessos secundários, frequentemente polimicrobianos e consequentes, geralmente, a doença hepatobiliar ou infecção intra-abdominal[4, 5, 6].

Doentes com algum grau de imunossupressão, nomeadamente, com diagnóstico de diabetes mellitus, cancro, doença pulmonar obstrutiva crónica, história de alcoolismo e sob corticoterapia, demonstram risco acrescido para infecção por *Klebsiella pneumoniae*. No entanto, ainda não existe consenso em considerar estas patologias como factores de risco independentes para a infecção metastática[6, 7]. Sabe-se ainda que os abcessos primários são causados por isolados mais virulentos, quando comparados com outros isolados do mesmo agente etiopatogénico[8].

As manifestações clínicas dos abcessos hepáticos, causados por este agente etiológico, são semelhantes às dos restantes abcessos hepáticos piogénicos[6]. No entanto, ao contrário dos abcessos hepáticos causados por outros agentes, os causados por *Klebsiella pneumoniae são frequentemente* solitários e com particularidades à observação por técnicas de imagem[6].

Apesar dos avanços terapêuticos, os abcessos hepáticos estão ainda associados a uma taxa de mortalidade que varia entre 6 a 19,6%. O choque séptico é a principal complicação, seguido de ruptura dos abcessos e da embolização séptica, também designada de disseminação metastática. Só uma minoria de doentes com abcessos hepáticos primários por *Klebsiella pneumoniae* apresenta infecção metastática, sendo as manifestações mais frequentes a endoftalmite, a meningite e os abcessos cerebrais. No entanto, foram já descritas outras manifestações, como espondilite e discite lombar e cervical, embolia pulmonar de natureza séptica, abcessos pulmonares, do psoas, e esplénico, fasceíte necrotizante e osteomielite[4, 6, 9, 10].

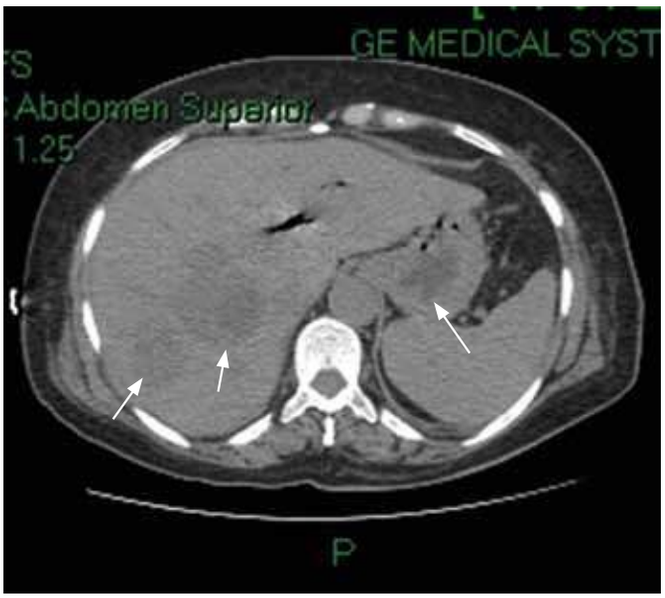


Figura 1: Imagem da primeira TC Abdominal efectuada durante o internamento, em corte transversal. É possível distinguir na imagem lesões compatíveis com abecessos – setas.

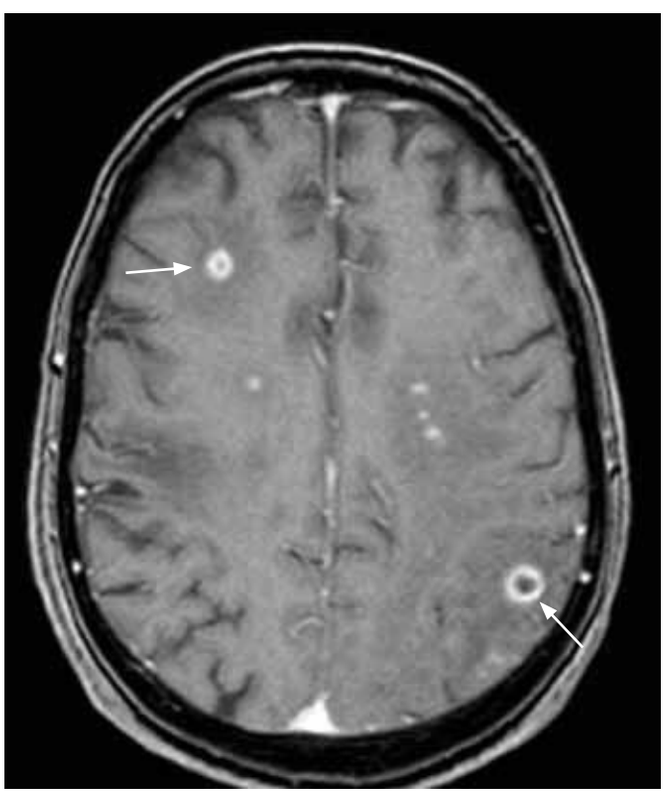


Figura 2: Imagem da primeira RM-CE efectuada durante o internamento, em corte transversal. É possível visualizar a existência de lesões compatíveis com abcessos cerebrais – setas. De realçar o halo de edema que circunda as lesões.

Entre os abcessos hepáticos piogénicos, são os primários por *Klebsiella pneumoniae* os que, com mais frequência, estão implicados em situações de infecção metastática[4]. A infecção pelo serotipo K1, o mais virulento, assim como a presença de isolados positivos para o gene *magA*, o gene *rmpA* e a co-presença do gene *magA* com o sistema de recaptação de ferro *kfu*, constituem factores preditivos importantes para a infecção metastática[10-13].

Neste artigo, descreve-se um caso clínico de abcessos hepáticos por *Klebsiella pneumoniae* com disseminação metastática para o cérebro. Procede-se a uma revisão das principais características destes abcessos, comparando-os com aqueles causados por outras bactérias.

/ Caso Clínico

Indivíduo do sexo feminino, 70 anos de idade, raça caucasiana, viúva, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, dislipidemia, asma brônquica, insuficiência cardíaca classe III da New York Heart Assiciantion (NYHA), obstipação crónica e litíase vesicular, internada recentemente no serviço de cirurgia por quadro de icterícia obstrutiva, tendo sido submetida a Colangiopancreatografia Retrógada Endoscópica (CPRE), com consequente litotrícia e extração de múltiplos cálculos. Duas semanas após alta médica, a doente recorreu ao serviço de urgência do mesmo hospital por febre alta (38,5-39,5ºC), anorexia e mal-estar geral com dois dias de evolução. Ao exame objetivo apresentava-se ictérica, com abdómen doloroso à palpação profunda do hipocôndrio direito, sem defesa, sem Murphy vesicular ou sinal de Bloomberg. Dos exames complementares de diagnóstico realizados no serviço de urgência destacou-se a presença de leucocitose de 20300 células/mm3, neutrofilia de 82%, e proteína C reactiva de 32 mg/dL. Sem alterações sugestivas de citólise hepática (aspartato aminotransferase de 26 U/L, alanina aminotransferase de 14 U/L, bilirrubina total de 0,6 mg/dL, bilirrubina directa de 0,4 mg/dL, fosfatase alcalina de 180 U/L e gamaglutamil transpeptidase de 94 U/L). A ecografia abdominal revelou imagens sugestivas de abcessos hepáticos, o de maiores dimensões com 57 mm de diâmetro. A doente foi internada com o diagnóstico de abcessos hepáticos secundários a procedimento invasivo (a CPRE) e iniciou antibioticoterapia com piracilina/tazobactam 4,5gr EV de 8/8h após colher hemoculturas para aeróbios e anaeróbios, urocultura (cujos resultados foram negativos), e foi ainda realizada Tomografia Computorizada (TC) abdominal para confirmação e caracterização dos abcessos, sendo colocados dois cateteres para drenagem com colheita de material para bacteriologia (Figura 1).

Ao quarto dia de internamento, a doente sofreu episódio convulsivo com manifestações tónico-clónicas associado ao aparecimento de afasia, parésia do hemicorpo direito com predomínio braquial (força muscular grau 3). A TC crâniencefálica revelou hipodensidades de localização cerebelosa inferior direita, occipital inferior direita e temporal posterior

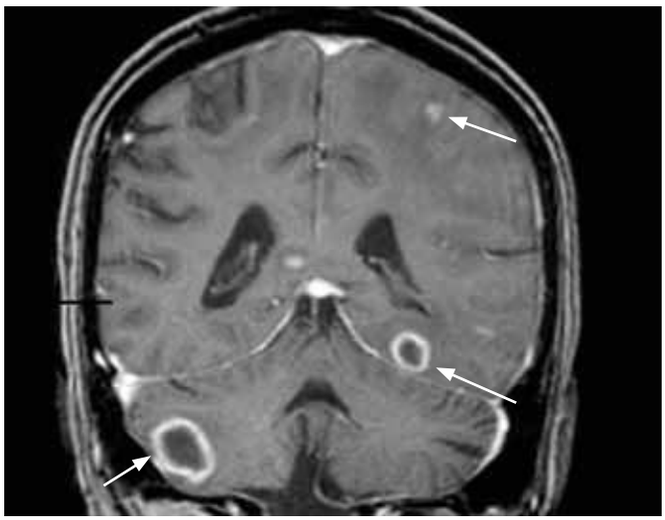


Figura 3: Imagem da primeira RM-CE efectuada durante o internamento, em corte frontal. É possível visualizar a existência de lesões compatíveis com abcessos cerebrais – setas.

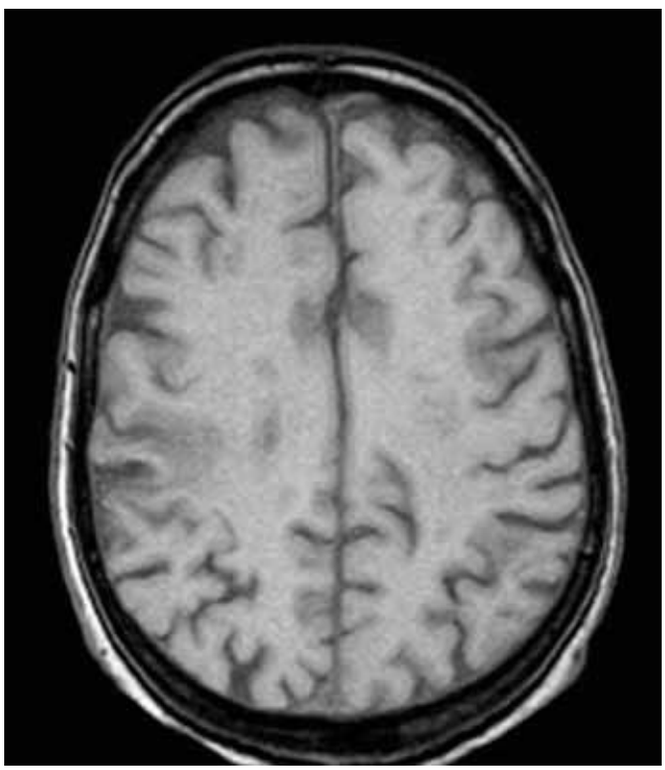


Figura 4: Imagem da RM-CE de controlo efectuada um ano após o diagnóstico de abcessos cerebrais, em corte transversal e nível sobreponível ao da figura 1.

esquerda sugestivas de abcessos cerebrais, que foram confirmadas com a realização de Ressonância Magnética Crâniencefálica (RM-CE) (Figuras 2 e 3).

Tendo em conta a hipótese diagnóstica de abcessos hepáticos com disseminação cerebral hematogénea, foi realizado ecocardiograma trans-esofágico, o qual não mostrou alterações.

Obteve-se entretanto o resultado do estudo microbiológico do líquido dos abcessos hepáticos, que revelou positividade para o agente *Klebsiella pneumoniae*, sensível, entre outros antibióticos, ao Ceftriaxone.

Após discussão do caso clínico com especialistas em Neurologia e Neurocirurgia, decidiu-se efetuar terapêutica com Dexametasona 15 mg/dia durante dez dias, seguido de "desmame" para melhoria do edema cerebral associado, e iniciar Ceftriaxone EV 4g/dia (dose meníngea), que efectuou durante seis semanas.

Ao 10º dia de Ceftriaxone, por ausência de saída de conteúdo pelos drenos, foi realizada ecografia abdominal de controlo, verificando-se resolução quase total dos abcessos hepáticos pelo que foram removidos os drenos.

Ao longo do internamento assistiu-se a uma regressão progressiva dos défices motores, repetindo-se RM-CE de reavaliação ao 32º dia de antibioticoterapia com Ceftriaxone EV, a qual mostrou igualmente uma regressão franca dos abcessos cerebrais.

A doente teve alta médica ao 60º dia de internamento/42º dia de antibioticoterapia com indicação para manter Cefuroxima axetil 500 mg *per os* de 12/12h até posterior reavaliação, em consulta externa de Medicina Interna.

Um mês após alta médica, a doente é reavaliada em consulta, apresentando-se assintomática, com bom estado geral, sem défices neurológicos ou outras sequelas, tendo retomado as suas atividades de vida diária. Na RM-CE de controlo que realizou em ambulatório verificou-se regressão completa dos abcessos pré-existentes com imagens compatíveis com lesões cicatriciais, pelo que se decidiu suspender a toma de antibiótico. Nas consultas subsequentes a doente manteve-se sempre assintomática.

Um ano após o evento, a doente teve alta da consulta externa com RM-CE e abdominal revelando as mesmas lesões cicatriciais (Figuras 4, 5 e 6).

/ Discussão

A *Klebsiella pneumoniae* é o principal agente patogénico de abcessos hepáticos na Ásia e países do Oriente, de tal modo que, a etnia asiática já é considerada um fator de risco independente para o seu aparecimento. Porém, na última década, tem-se observado um crecimento da prevalência deste agente nos países ocidentais, surgindo já, em algumas casuísticas, como principal agente etiológico, seguido da *Escherichia coli* [1].

Para além da etnia asiática, outro fator de risco associado ao aparecimento deste tipo de abcessos é a presença de diabetes mellitus. Um estudo elaborado por Hui *et al* [14] concluiu que 52% dos doentes com diagnóstico de abcessos hepáticos por este

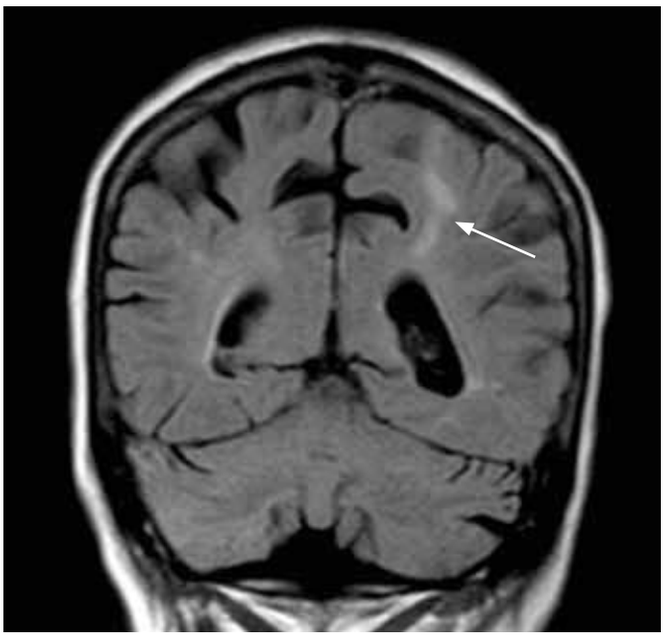


Figura 5: Imagem da RM-CE de controlo efectuada um ano após o diagnóstico de abcessos cerebrais, em corte frontal e nível sobreponível ao da figura 1. É possível visualizar o tecido cicatricial – seta.

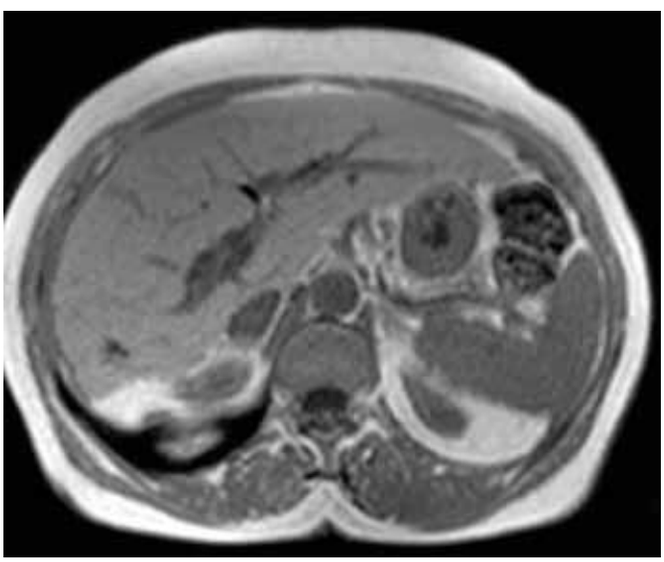


Figura 6: Imagem da RM-Abdominal de controlo efectuada um ano após o diagnóstico de abcessos cerebrais, em corte transversal, não se detectando qualquer lesão hepática.

agente tinham diagnóstico de diabetes mellitus, ao contrário dos restantes doentes com diferente agente etiopatogénico em que apenas 18% apresentava nos seus antecedentes esta patologia. Neste mesmo estudo, co-existia história de patologia das vias biliares em 22% dos doentes com abcessos por *Klebsiella pneumoniae*, contra os 48% dos abcessos por outros agentes[1, 14-16].

Ecograficamente, os abcessos por *Klebsiella pneumoniae* também apresentam, muitas vezes, características particulares, apresentando-se sob a forma de lesões com limites irregulares, septados, de conteúdo sólido, confundindo-se, por vezes, com lesões tumorais. Estas particularidades devem-se ao fato dos abcessos serem constituídos por material quase sem liquefação, uma vez que a *Klebsiella pneumoniae* é particularmente resistente à fagocitose[1, 3, 14].

O serotipo K1 e um gene codificador de uma proteína da membrana externa desta bactéria, designado de gene *magA*, parecem contribuir para a resistência ao processo fagocítico. Assim, num doente diabético, que já pela sua patologia de base apresenta alterações funcionais do processo de fagocitose, a *Klebsiella pneumoniae*, com os seus mecanismos de virulência, consegue proliferar de forma mais eficaz[11, 14, 16, 17].

Assim, a resistência à fagocitose contribui para que este agente esteja também associado a maior probabilidade de disseminação metastática do que os restantes agentes (22% vs 9% dos casos). Os principais locais de disseminação são os olhos, meninges e cérebro[4, 14, 16].

O tratamento de eleição consiste na drenagem precoce por via percutânea dos abcessos associado a antibioterapia de longo curso como foi realizado no caso apresentado. O antibiótico de eleição é um *ß-lactâmico de largo espetro*, como por exemplo, piperacilina-tazobatam. Alguns autores defendem a associação com um aminoglicosídeo, uma vez que, embora estes fármacos *não penetrem de forma eficaz nos abcessos*, parecem estar associados a um menor número de manifestações metastáticas. Após realização do teste de sensibilidade aos antibióticos, o tratamento deve ser adequado ao resultado obtido. A drenagem por via cirúrgica deve ser considerada em casos particulares, nomeadamente nos casos de múltiplos abcessos e/ou falha na resposta terapêutica à drenagem percutânea[1, 14, 15].

Relativamente às complicações metastáticas decorrentes de abcessos hepáticos, os abcessos cerebrais constituem uma das complicações mais temidas, tendo em conta que, a *Klebsiella pneumoniae*, para além de estar associada a maior taxa de metastização, parece também ter uma maior capacidade de provocar focos múltiplos[17, 18].

Os abcessos cerebrais estão associados a uma taxa de mortalidade de cerca de 8,3% mas, curiosamente, o estado geral do doente é mais importante que o número ou dimensão dos abcessos cerebrais para o prognóstico. As principais formas de manifestação são as cefaleias, os vómitos e a febre. Porém, embora com menor frequência, a primeira manifestação pode ocorrer sob a forma de défices neurológicos, tal como foi evidente no caso clínico apresentado, com o aparecimento súbito de hemiparesia direita de predomínio braquial associado a episódio convulsivo[10, 19].

Ainda não existem *guidelines* relativas ao tratamento dos abcessos cerebrais. No entanto, o estado geral do doente, as características

imagiológicas, nomeadamente o número e localização das lesões, e a resposta à terapêutica, constituem aspectos importantes a levar em conta na atitude terapêutica. Thung-Ming *et al*[18] consideram que o tratamento de eleição deve ser cirúrgico, seguido de 6 semanas de antibioticoterapia endovenosa, se lesões com diâmetro superior a 3 cm ou se provocarem efeito de massa. Se tal não ocorrer, o tratamento antibiótico deverá constituir a abordagem de primeira linha. No entanto, se após 2 semanas de antibioticoterapia se verificar um aumento das lesões ou, se após 3 a 4 semanas estas não apresentarem qualquer tipo de evolução, será necessária intervenção cirúrgica. Porém, já Ranjith *et al* [19] defendem que o tratamento cirúrgico seguido de antibioticoterapia deve constituir, sempre que possível, a primeira linha de tratamento, inclusivamente nos casos de abcessos cerebrais múltiplos, com aspiração do foco infeccioso de maiores dimensões[18-19]. No nosso caso não se optou por medidas invasivas pois concluiu-se que os riscos de um procedimento neurocirúrgico numa doente idosa, com múltiplas patologias de base, e com múltiplos focos de abcessos seriam superiores aos possíveis benefícios. Para além disso, há que ter sempre em conta a experiência e respectiva casuística de cada centro clínico neste tipo de intervenções antes de optar por procedimentos invasivos como uma aspiração cirúrgica de abcessos localizados no sistema nervoso.

O esquema de antibioticoterapia escolhido deve abranger os principais microrganismos responsáveis pelo aparecimento dos abcessos, ou seja, as espécies de *Streptococcus* e bactérias Gram negativas, até que o resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos seja conhecido. Em Taiwan, e tendo em conta a alta prevalência de bacteriémia por *Klebsiella pneumoniae*, o esquema aconselhado para qualquer caso de abcessos cerebrais, independentemente dos antecedentes pessoais, é o de uma cefalosporina de terceira geração em dose meníngea associado a metronidazol. O *follow up* deste tipo de complicações deve ser feito recorrendo a TC-CE, a realizar semanalmente ou bissemanalmente, para avaliação da resposta terapêutica. A taxa de cura ronda os 90%[17-19].

/ Conclusão

Perante um quadro clínico compatível com abcesso hepático piogénico, ecografia com lesões tumorais, especialmente em doentes com algum estado de imunossupressão, sendo a diabetes mellitus um fator predisponente importante, o médico, independentemente da especialidade, deverá estar sensibilizado para a possibilidade de se tratar de um abcesso hepático por *Klebsiella pneumoniae*, pela sua prevalência crescente, pesquisando a possibilidade de disseminação metastática.

O presente caso clínico realça o facto de, mesmo em casos graves de infecção por *Klebsiella pneumoniae*, ser possível alcançar sucesso terapêutico desde que o diagnóstico seja efetuado atempadamente e a antibioticoterapia adequada iniciada precocemente.

/ Referências Bibliográficas

1. Casella F, Finazzi L, Repetti V, et al. "Liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*: two case reports". *Cases J* 2009; 2:6879.

2. Rahimian J, Wilson Tin, Oram V, et al. "Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality". *Clin Infect Dis* 2004; 39:1654-1659.

3. Chen SC; Wu WY; Yeh CH; et al. "Comparison of Escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses". *Am J Med Sci* 2007; 334:97-105.

4. Fang CT, Lai SY, Yi WC, et al. "*Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess". *Clin Infect Dis* 2007; 45:284.

5. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, et al. "Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan". *Clin Infect Dis* 2006; 42:1351.

6. Wang JH, Liu YC, Lee SS, et al. "Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan". *Clin Infect Dis* 1998; 26:1434.

7. Fung CP, Chang FY, Lee SC, et al. "A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis?" *Gut* 2002; 50:420.

8. Yu VL, Hansen DS, Ko WC, et al. "Virulence characteristics of *Klebsiella* and clinical manifestations of *K. pneumoniae* bloodstream infections". *Emerg Infect Dis* 2007; 13:986.

9. Nadasy KA, Domiati-Saad R, Tribble MA. "Invasive *Klebsiella pneumoniae* syndrome in North America". *Clin Infect Dis* 2007; 45:e25.

10. Chong VH, Zainal-Abidin Z, Hassan H et al. "Rare complications of pyogenic liver abscess". *Singapore Med J* 2010; 51(10):e169-e172.

11. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, et al. "A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications". *J Exp Med* 2004; 199:697.

12. Ma LC, Fang CT, Lee CZ, et al. "Genomic heterogeneity in *Klebsiella pneumoniae* strains is associated with primary pyogenic liver abscess and metastatic infection". *J Infect Dis* 2005; 192:117.

13. Lee SS, Chen YS, Tsai HC, et al. "Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess". *Clin Infect Dis* 2008; 47:642.

14. Hui JYH, Yang MKW, Cho DHY, et al. "Pyogenic Liver Abscesses Caused by *Klebsiella pneumoniae*: US Appearance and Aspiration Findings". *Radiology* 2007; 242(3):769-776.

15. Steven-Hui BH. "Review of Hepatic Abscess From *Klebsiella pneumoniae* – An Association With Diabetes Mellitus and Septic Endophthalmitis". *West J Med* 1995; 165:220-224.

16. Doud MS, Grimes-Zeppegno R, Molina E, et al. "A k_2A-positive *Klebsiella pneumoniae* causes liver and brain abscess in a Saint Kitt's man". *Int J Med Sci* 2009; 6(6):301-304.

17. Lu CH, Chang WN, Lin YC, et al. "Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trend and therapeutic outcomes". *QJ Med* 2002; 95:501-509.

18. Thung-Ming S, Ying-Chao L, Cheng-Hsien L, et al. "Multiple Pyogenic Brain Abcesses: Analysis of Clinical Features in Twelve Patientes". *Infect Dis Clin Pract* 2002; 11:3-8.

19. Ranjith KM, Vedantam R. "Management Of Brain Abscess: An Overview". *Neurosurg Focus* 2008; 24(6):1-6.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Insuficiência renal aguda por cristais de sulfadiazina: dois casos clínicos

Sulfadiazine associated obstrutive nephropathy: two clinical case reports

/ S. Lino[1] / F. Correia[1] / D. Carvalho[2]
/ O. Cardoso[1] / J. Machado[1] / F. Maltez[1]

[1] Serviço de Doenças Infecciosas
[2] Serviço de Nefrologia

Hospital de Curry Cabral
Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Correspondência:

Sara Lino
Rua da Beneficiência nº 8
1069-166 Lisboa

Telefone: +351 21 792 42 80
e-mail: saralino@gmail.com

Artigo recebido em
2012-12-11

Artigo aceite para publicação em
2013-01-04

/ Resumo

A encefalite por *Toxoplasma gondii* é uma das infecções oportunistas mais frequentes na infecção VIH/sida, sendo o tratamento de eleição a combinação de sulfadiazina com pirimetamina. Um dos efeitos adversos da sulfadiazina resulta da sua precipitação no tracto urinário sob a forma de cristais. Descrevemos dois casos clínicos de insuficiência renal aguda obstrutiva a cristais de sulfadiazina, em doentes com toxoplasmose do sistema nervoso central e infecção por VIH. A hidratação adequada e a alcalinização urinária podem prevenir e reverter esta situação, sem evicção obrigatória da sulfadiazina.

Palavras-chave: Infecção por VIH, Toxoplasmose SNC, sulfadiazina.

/ Abstract

Toxoplasma gondii encephalitis is an important opportunistic infection in the acquired immunodeficiency syndrome. The combination of sulfadiazine and pyrimetahmine is the treatment of choice. Acute renal failure due to crystal deposition in the urinary tract is a well known side effect of sulfadiazine. We describe two clinical cases of sulfadiazine induced crystalluria and acute renal failure. An adequate hydratation and alkalinization of the urine could prevent or treat this situation.

Key-words: *HIV infection, CNS toxoplasmosis, sulfadiazine.*

/ Introdução

A sulfadiazina é utilizada desde 1940, sendo os efeitos adversos mais frequentes a toxicidade medular e cutânea, a febre e aumento das transaminases. Além destes a baixa solubilidade da sulfadiazina na urina ácida favorece a deposição de cristais no tracto urinário, preferencialmente nos tubos colectores podendo provocar insuficiência renal aguda obstrutiva[1]. Por este motivo tem sido preterida por derivados mais solúveis de sulfonamidas[1]. Contudo, a sua utilização nos infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH/sida), em combinação com a pirimetamina, continua a ser a primeira escolha[2] para o tratamento da encefalite por *Toxoplasma gondii*, assistindo-se, desde então, ao reaparecimento de descrições deste efeito adverso[3-5]. Os autores reportam dois casos clínicos de uropatia obstrutiva por sulfadiazina, aqui apresentados com o objectivo de salientar as medidas profiláticas que podem ser adoptadas.

/ Caso Clínico 1

Doente do sexo feminino, melanodérmica, 52 anos, natural de Cabo Verde, residente em Portugal há 30 anos. Recorre ao serviço de urgência por quadro com dois meses de evolução de cefaleia parietal direita, de agravamento progressivo, sem outra sintomatologia acompanhante e sem alterações ao exame neurológico. A tomografia computorizada crâneo-encefálica (TC CE) revelou área lesional em topografia mesencéfalo-diencefálica direita, com área central ligeiramente hiperdensa, reforço anelar após contraste e com extensa área de edema vasogénico circundante. Face à presença de serologia positiva para VIH de tipo 1, com imunodepressão avançada (linfócitos TCD4+ 52 células/µL), carga vírica de VIH-1 de 64.786 cópias/mL e presença de anticorpo anti-*Toxoplasma* da classe IgG é estabelecido o diagnóstico presuntivo de encefalite toxoplásmica, iniciando-se terapêutica com pirimetamina (100 mg/d) e sulfadiazina (4 g/d), esta última substituída por clindamicina uma semana depois, por indisponibilidade.

Ao fim de duas semanas de terapêutica verificou-se melhoria clínica e imagiológica, com redução das dimensões da lesão parenquimatosa e do halo de edema. Completou em internamento as seis semanas de terapêutica de indução e passou a ambulatório com terapêutica de manutenção, que auto-suspendeu.



Figura 1: Ecografia renal mostrando uretero-hidronefrose esquerda com imagens caliciais hiperecogénicas, bilaterais, sugerindo litíase.

Um mês depois é reinternada, por instalação de hemiparésia direita, de predomínio crural, acompanhada por febre. Repete TC CE que revela lesões hipodensas, bilaterais, à direita com extensão para a *corona radiata*, compatíveis com novas lesões de toxoplasmose cerebral. Reinicia terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina, com apirexia e melhoria clínica.

Decorridas duas semanas de terapêutica inicia quadro de náuseas, vómitos, dor no flanco esquerdo e oligoanúria, tendo-se diagnosticado insuficiência renal aguda com creatinina de 9,1 mg/dL e ureia de 200 mg/dL. A ecografia renal revelou uretero-hidronefrose à esquerda e imagens hiperecogénicas caliceais, bilaterais, sugerindo litíase (figura 1). Desde o início do internamento a urina apresentava pH ácido (pH 6,5 - 6,0 - 5,5), com o aparecimento de eritrocitúria e cristalúria na fase aguda. A prova de Lignin (gota de urina e HCl em papel de jornal resulta em coloração alaranjada) foi positiva, o que fez o diagnóstico de cristalúria por deposição de cristais de sulfadiazina.

A hidratação endovenosa e a substituição da sulfadiazina por clindamicina levou à reversão da insuficiência renal, com normalização do valor de creatinina ao final de 10 dias, sem necessidade de suporte dialítico ou intervenção urológica. Após um mês não apresentava sinais de litíase na ecografia renal.

/ Caso clínico 2

Doente do sexo masculino, leucodérmico, de 50 anos de idade, admitido por crise convulsiva parcial simples, com movimentos clónicos do membro superior esquerdo e febre. Ao exame objectivo apresentava desvio com pronação do membro superior esquerdo na prova de braços estendidos, adenopatias cervicais e axilares e candidose oral. A TC CE mostrava lesão hipodensa subcortical da convexidade frontoparietal direita, com edema perilesional e confirmada por ressonância magnética CE (captação de contraste em anel espesso e irregular). Analiticamente com linfopénia e insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 34 ml/min). Após a confirmação de infecção por VIH-1 (carga vírica de 111.801 cps/mL, linfócitos TCD4+ de 9 células/µL) iniciou terapêutica anti-*Toxoplasma* com sulfadiazina (4g/d) e pirimetamina (50 mg/d). A análise sumária de urina, prévia ao início de terapêutica, apresentava um pH ácido (5,5), eritrocitúria e cristais de ácido úrico.



Figura 2: Ecografia renal mostrando rim esquerdo com múltiplas imagens de litíase, com uretero-hidronefrose moderada.

Após hidratação adequada verificou-se normalização da função renal, com reaparecimento de febre ao 11.º dia de terapêutica anti-*Toxoplasma*, sem focalização, com agravamento de pancitopénia (7,8 g/dL de hemoglobina, 1,1x 109/L leucócitos, 79 x 109/L plaquetas), hipoalbuminémia (2,1 mg/dL), hiperuricémia (9,9 mg/dL) e aumento da creatinina para 6,9 mg/dL e ureia de 103 mg/dL, exame sumário de urina com pH ácido (6,5), eritrocitúria e cristalúria. Na ecografia apresentava rins aumentados, espessura parenquimatosa mantida, com aumento da ecogenicidade e múltiplas imagens de litíase bilateralmente, com moderada dilatação pielocalicial (figura 2). Tentou-se colocação de nefrostomia sem sucesso, por dilatação insuficiente, com hematoma peri-renal esquerdo iatrogénico. Com alcalinização da urina, hidratação e substituição da sufadiazina por clindamicina verificou-se, 10 dias depois, reversão do quadro, com normalização da função renal e diminuição da uretero-hidronefrose.

/ Discussão

A sulfadiazina tem uma semi-vida curta (7 ± 3,5 horas), com boa absorção oral e ligação plasmática à albumina superior a 55%. É pouco solúvel na urina ácida e com uma dose diária de 4 g são necessários 16 L de urina ácida (pH 5,5) para manter o fármaco e o seu metabolito principal, acetilsulfadiazina, em solução. A formação de cristais em forma de agulha é frequente (4-49% dos doentes), com irritação química do epitélio urinário, com hemorragia peritubular, infiltração leucocitária, necrose e deposição de cálcio6, com formação de cálculos e obstrução urinária nas formas graves.

Diversos factores favorecem a deplecção de volume em doentes com encefalite por *T. gondii*, como a hipertermia, disfunção dos receptores hipotalâmicos, anorexia, vómitos e diarreia. A desnutrição e a hipoalbuminémia contribuem, também, para a maior percentagem de fármaco livre.[7]

Nos dois casos clínicos acima descritos, os doentes tinham um pH urinário ácido, no segundo caso com hipoalbuminémia e febre, sem fluidoterapia adequada. Ambos reverteram a insuficiência renal com hidratação, alcalinização da urina com bicabornato de sódio e evicção da sulfadiazina.

A prevenção da precipitação intrarenal da sulfadiazina deve ser fundamentada num aporte hídrico superior a 3L/dia, monitorização no sedimento urinário da formação de cristais e, se estes forem observados, alcalinização da urina para um pH>7,15.[8-9] No tratamento da insuficiência renal a evicção da sulfadiazina não é obrigatória, sendo mais importante a correcção dos factores acima descritos.

/Referências Bibliográficas

1. Finland M, Stauss E, Peterson LP. "Sulfadiazine therapeutic evaluation and toxic effects of four hundred and fourty six patients". *JAMA* 1941;116(24): 2641-7.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR 2009; 58, RR-4; pag 10-13; http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm?s_cid=rr5804a1_e (consultado a 16/09/2012)

3. Sahai J, Heimberger T, Collins K, Kaplowitz L, Polk R. "Sulfadiazine-induced crystalluria in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome: a reminder". *Am J Med* 1988; 84 (4): 791-2.

4. Goadsby PJ, Donaghy AJ, Lloyd AR, Wakefield D. "Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and sulfadiazine-associated acute renal failure". *Ann Intern Med* 1987; 107(5): 783-4.

5. Carbone LG, Bendixen B, Appel GB. "Sulfadiazine-associated obstructive nephropathy occurring in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome". *Am J Kidney Dis* 1988; 12(1): 72-5.

6. Simon DI, Brosius FC III, Rothstein DM. "Sulfadiazine Crystalluria Revisited: The treatment of *Toxoplasma* encephalitis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome". *Arch Intern Med* 1990; 150(11): 2379-84.

7. Diaz F, Collazos J, Mayo J, Martinez E. "Sulfadiazine-induced multiple urolithiasis and acute renal failure in a patient with AIDS and *Toxoplasma* encephalitis". *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1-2.

8. Fox CL, Jensen OJ, Mudje GH. "The prevention of renal obstruction during sulfadiazine therapy". *JAMA* 1943; 121(14): 1147-50.

9. Hein R, Brunkhorst R, Thon WF, Schedel I, Schmidt RE. "Symptomatic sulfadiazine crystalluria in AIDS patients: a report of two cases". *Clin Nephrol* 1993; 39(5): 254-6.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Reactivação de Hepatite B num doente em tratamento com rituximab e subsequente transmissão sexual

Reactivation of Hepatitis B in a patient on rituximab treatment and subsequent sexual transmission

/ E. Quintas / C. Azevedo / A. Santos / H. Gomes / A. Sarmento

Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-039 Porto
Portugal

Correspondência:

Edna Quintas

Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Portugal

Telemóvel: +351 91 492 42 99
e-mail: edna19d@hotmail.com

Artigo recebido em
2012-11-13

Artigo aceite para publicação em
2013-01-30

/ Resumo

A hepatite B é uma das doenças virais endémicas mais comuns no mundo, afectando cronicamente mais de 400 milhões de pessoas[1].

Desde o fim da década de 70 que tem sido descrita a reactivação do vírus da hepatite B (VHB) em doentes imunodeprimidos. Esta realidade tem sido cada vez mais reconhecida com a introdução de terapêuticas imunomoduladoras, nomeadamente de anticorpos monoclonais anti-CD20.

Os autores descrevem a ocorrência de hepatite B aguda, sintomática, numa doente de 80 anos de idade, adquirida por via sexual. O marido estava em tratamento de uma leucemia linfocítica crónica com rituximab e 6 meses após o fim deste tratamento, reactivou a infecção pelo VHB do qual apresentava remissão da doença antes do início da quimioterapia.

Salienta-se a necessidade de rastrear a infecção pelo VHB em todos os doentes submetidos a tratamentos imunossupressores, de modo a poder tratar os portadores do antigénio HBs (HBsAg) e monitorizar os que apresentam remissão da doença para identificar precocemente a reactivação e início atempado de tratamento antivírico.

Estes aspectos, pela sua importância, são já hoje constantes em diversas normas de orientação de tratamentos imunossupressores usados em várias áreas médicas para além da oncologia como gastroenterologia, dermatologia ou reumatologia.

Palavras-chave: Reactivação da Hepatite B, Rituximab, Terapêutica imunossupressora, Hepatite B Aguda, Transmissão Sexual.

/ Abstract

Hepatitis B virus infection is one of the most common endemic viruses in the world with more than 400 million people chronically infected [1].

Reactivation of HBV was recognized since the end of 70th decade, in imunocompromised patients. With the more intensive use of immunosuppressive therapies, and the anti-CD20 monoclonal antibodies, this reality has been more and more recognized.

The authors describe the occurrence of acute, symptomatic hepatitis B in a 80 years old women, acquired by sexual route.

The patient´s husband was under treatment for a lymphocytic chronic leukemia, with rituximab. Previously to the beginning of the treatment he had serologic markers of remission Hepatitis B. Six months after the end of the treatment with rituximab, HBV reactivation was diagnosed.
The authors emphasize the need to screen all immunosuppressed patients for HBV infection in order to treat those that are HBsAg carriers, irrespective of DNA, and to monitor those with remission of infection for an early identification and treatment of reactivation.
These aspects are constant in guidelines concerning the use of immunosuppressive treatments in several clinical areas beyond oncology, like gastroenterology, dermatology, rheumatology and autoimmune diseases.

Key-words: *HBV Reactivation, Rituximab, Immunosuppressive therapy, Acute Hepatitis B, Sexual Transmission.*

/ Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite B é um problema de saúde pública a nível mundial com incidência variável de acordo com a área geográfica[2].Estima-se que aproximadamente 2 mil milhões de pessoas no mundo tiveram contacto com o vírus. Destes, 400 milhões permanecem cronicamente infectados e 75% são portadores inactivos do vírus[3]. O VHB pode ser responsável por doença hepática crónica, cirrose e carcinoma hepatocelular[4, 5].

A doença aguda pode ser sintomática ou assintomática e, quando adquirida na idade adulta, evolui para a remissão espontânea em cerca de 90% dos casos[6].

Dados da década de 80 apontavam para prevalência de 1% para o antigénio de superfície (HBsAg)[7],[8], na população em Portugal. Em 2001-2002 um inquérito serológico nacional do Ministério da Saúde referiu prevalência de 0.36% para o HBsAg[9].

Mais recentemente tem sido reconhecido que a reactivação do vírus da hepatite B pode ocorrer, mesmo após remissão completa, no contexto de imunossupressão, sendo uma das causas importantes de morbimortalidade nos doentes submetidos a imunossupressores, nomeadamente rituximab[10], [11], [12].

/ Caso Clínico

Descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 80 anos de idade, que foi internada em Abril de 2011, com o diagnóstico de hepatite aguda, para estudo.

Trata-se de uma doente que vive em meio rural, casada, com antecedentes de obesidade, hipertensão arterial, arritmia cardíaca e patologia osteoarticular, medicada com lisinopril 12.5 mg/dia, nebivolol 5 mg/dia e paracetamol ocasionalmente.

Em Março de 2011 referiu sensação de mal-estar geral, anorexia, náuseas, astenia e mialgias que a mantiveram acamada durante 3 dias. Atribuiu estes sintomas à vacina antitetânica que iniciara em Fevereiro desse ano.

Os sintomas persistiram até 26/04/2011 altura em que recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de São João por ter notado icterícia, colúria, acolia e emagrecimento de 4 Kg neste período. Não referia outros sintomas. Negava uso abusivo de fármacos, consumo de álcool ou de cogumelos. Não havia exposição a tóxicos. Não tinha história familiar de doença hepática conhecida. O único parceiro sexual era o marido.

Na admissão, ao exame físico apresentava-se consciente, colaborante e orientada, com bom estado geral, com icterícia da pele e escleróticas, sem exantema, enantema ou xantelasmas e sem estigmas de doença hepática crónica. Apresentava os seguintes sinais vitais: TA: 123/67mmHg; FC: 66 bat/min; Temperatura auricular: 35.5ºC; Frequência respiratória: 17 ciclos/min. Peso: 70 Kg; IMC: 31Kg/$m^{2.}$

O exame cardiovascular e respiratório era normal. O fígado era palpável 2 cm abaixo do rebordo costal com bordo liso e indolor. O baço era impalpável e a restante exploração abdominal era normal. Não apresentava adenomegalias nem alterações articulares e o exame neurológico sumário foi normal.

Analiticamente apresentava Hgb:13.3g/dL(N:12-16g/dL); leucócitos 8720/mm3(N:4-11x109/L);neutrófilos4960/mm3(N:53.8-69.8%);linfócitos 2580/mm3(N:25.3-47.3%); eosinófilos 170/mm3(N:0.6-4.6%); AST 744 U/L(N: 10-31); ALT 2056 U/L (N: 10-31); GGT 387 U/L (N:7-32); bilirrubina total 10.10mg/dL(N:<1.2); bilirrubina directa 4.90 mg/dL (N:<0.4); creatinina: 0.9 mg/dl (N:0.6-1.1); ureia: 41 mg/dl (N:10-50); APTT 33.4 seg; tempo de protrombina 12,6 seg e fibrinogénio 321 mg/dl. O sedimento urinário era normal.

Realizou ecografia abdominal que mostrou fígado de dimensões normais, textura homogénea, sem dilatação das vias biliares, vesícula pouco distendida de parede fina, sem focos de litíase.

Era portadora de exames de rotina de 2009 em que apresentava AST 443 U/L; ALT 582 U/L; GGT 1185 UI; HBsAg, o anticorpo para o antigénio de superfície (anti-HBs), o antigénio "e" (HBeAg) e o anticorpo para o antigénio do core (anti-HBc) IgM e IgG negativos. A ecografia abdominal revelava fígado de dimensões conservadas, com parênquima homogéneo, acentuação difusa da ecogenicidade, sem lesões focais. Estes exames não tiveram sequência naquela data e não foi vacinada para a hepatite B. Neste período de tempo de 2009 até a data de admissão a doente estava a ser seguida pelo médico assistente e após contacto com o médico assistente, confirmou-se a não repetição da serologia. A doente negou sempre história de ingestão de fármacos (para além dos descritos previamente), consumo de bebidas alcoólicas, outras patologias concomitantes, nomeadamente infecção por CMV (Vírus citomegálico), EBV (Vírus *Epstein-Barr*) ou evidência de esteatose hepática não alcoólica (NASH).

Foi então admitida em 26 de Abril de 2011 para estudo e avaliação da evolução.

Durante o internamento foram realizados os exames complementares para o diagnóstico etiológico que revelaram: HBsAg positivo; o anti-HBc IgG e IgM positivos; o anti-HBs negativo; o HBeAg positivo e anticorpo para antigénio "e" (anti-HBe) negativo.

O anticorpo para o vírus da hepatite A (anti-HA) IgG HA era positivo e o IgM negativo; o anticorpo para o vírus da hepatite C (anti-VHC), e anticorpo para o vírus de imunodeficiência humana (anti-VIH) eram negativos; *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL), *Treponema pallidum haemaglutination* (THPA) negativos. O colesterol total era de 287mg/dL; a high-density lipoprotein (HDL) de 63mg/dL; a low-density lipoprotein (LDL-calculado) 197mg/dL, e os triglicerídeos de 136mg/dL.

A ecografia abdominal manteve-se sem alterações nas primeiras 24 horas.

Verificou-se melhoria clínica progressiva com total resolução dos sintomas e melhoria das alterações das provas hepáticas tendo tido alta, ao fim de duas semanas, com AST 588U/L e ALT 854U/L. Decidiu-se pedir o DNA do vírus da hepatite B na consulta externa.

Observada em consulta externa de Doenças Infecciosas, verificou-se ao fim de seis meses, normalização das transaminases: AST 22 U/L, ALT 19 U/L e negativação do HBsAg e do HBeAg com aparecimento do anti-HBs e anti HBe com ADN-VHB não detetado.

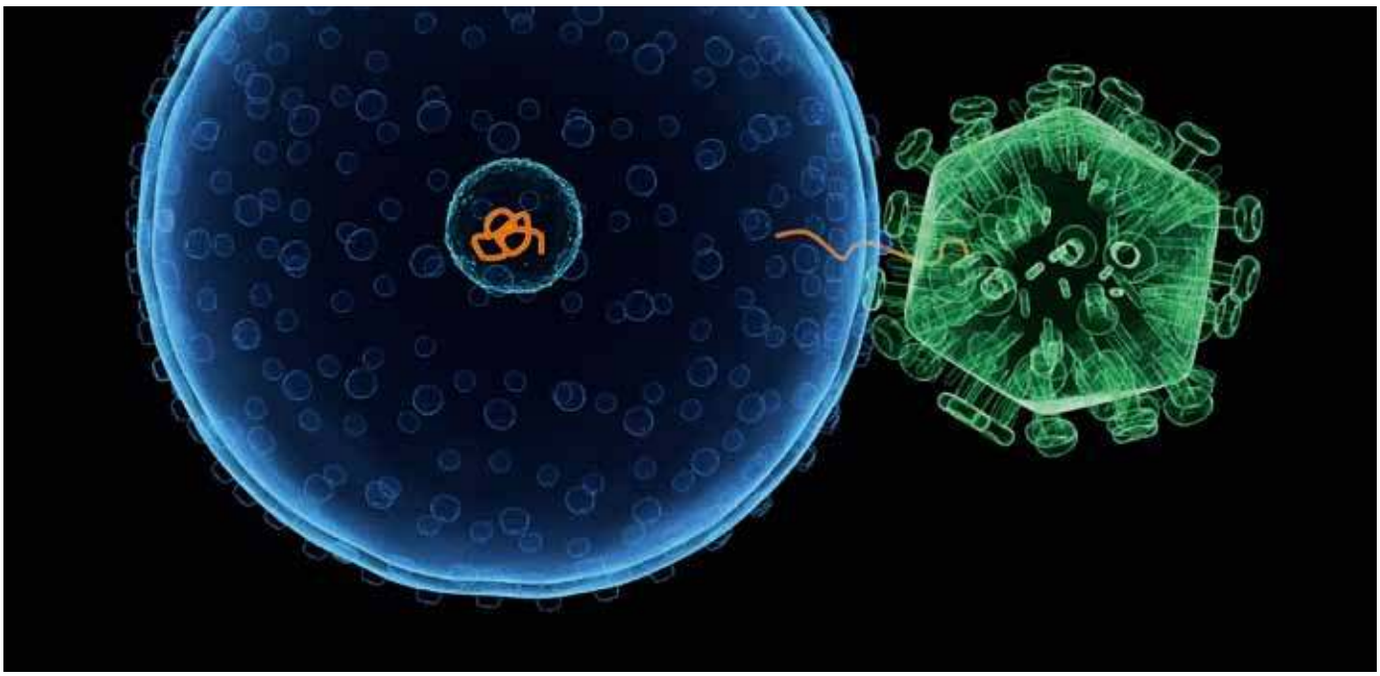
Da história epidemiológica apurou-se que o marido, de 75 anos de idade, era seguido em consulta de Hemato-Oncologia por leucemia linfoide crónica (LLC) e que o casal mantinha actividade sexual regular, sem indicação do uso de qualquer método de barreira. O doente foi submetido a quimioterapia com R-CHOP (Rituximab, Ciclosporina, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona) que completou, em Julho de 2010. Quando iniciou a quimioterapia apresentava remissão da hepatite B, anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe positivos - sem história de hepatite aguda prévia. Não referia risco conhecido para aquisição desta infecção; negava infecção em familiares assim como risco sexual ou de exposição a sangue nomeadamente transfusional.

Era monitorizado regularmente na consulta de hemato-oncologia, para rastreio de eventual reactivação do VHB, com doseamento de enzimas hepáticas que foram sempre normais e de ADN-VHB, que permaneceu sempre indetectável.

Esteve sempre assintomático e, entre Fevereiro à Maio de 2011, apresentava: HBsAg, anti-HBs, HBeAg e anti-HBc positivos. O anti-HBe era negativo e o ADN-VHB de 6410000UI/mL (6.81log10). Apresentava AST 47 U/L, ALT 52 U/L, bilirrubina total 0.84 mg/dl. O anti-VHC e anti-VIH foram negativos.

O exame clínico não apresentou alterações relacionáveis com doença hepática e a ecografia abdominal revelou "fígado de dimensões normais, com quisto hepatobiliar de 8 mm no segmento IV, sem lesões nodulares. Litíase vesicular. Baço no limite superior do normal com cerca de 12.5cm com pelo menos 2 lesões nodulares hipoecogénicas infracentimétricas. Volumoso conglomerado de adenomegalias hipoecoicas mesentéricas medindo 25cm+11cm+17cm de diâmetro longitudinal anteroposterior e transverso. Sem ascite".

Assim, após o diagnóstico da Hepatite B aguda na esposa o doente passou a ser seguido na Consulta Externa de Doenças Infeciosas e, na presença de reactivação do VHB no contexto de imunossupressão,



iniciou tratamento com entecavir 0.5 mg por dia. Verificou-se rápida descida do ADN-VHB, que 10 meses depois tinha 331 UI/ mL, em descida sustentada.

/ Discussão

A hepatite B pode apresentar-se como hepatite aguda que, quando ocorre em idade adulta, evolui em mais de 90% dos casos para a cura com o desaparecimento do HBsAg e aparecimento do anti-HBs e do anti-HBc, o que permite distinguir a imunização decorrente da doença da imunização decorrente da vacina, em que apenas o anti-HBs é positivo, não sendo detectável o anti-HBc.

Na doente que descrevemos, teve evolução em 6 meses para o desaparecimento de HBsAg e aparecimento do anti-HBs, acompanhado de normalização de ALT e AST.

No caso descrito a doença foi sintomática mas pode ser assintomática, e em estudos de seroprevalência constata-se que em 70% de doentes com HB curada ou com evolução para cronicidade não há história de episódio agudo identificado clinicamente.

O modo de aquisição da infecção é fundamentalmente por via sexual, vertical ou por contacto com sangue de um portador do vírus[14]. Na sociedade ocidental a via de transmissão predominante é a sexual enquanto na Ásia e em África a transmissão vertical é responsável pela maior parte dos casos. Desde que é possível a identificação do vírus, a transmissão através de dádivas de sangue ou derivados tornou-se rara, permitindo excluir dadores infectantes[15, 16].

A infecção pode ser prevenida com o uso de vacina, disponível desde 1982[19], vacina derivada do plasma, tendo sido introduzida em 1987 a recombinante que é eficaz na protecção da infecção em mais de 90% dos casos. Trata-se de uma vacina segura e que terá um grande impacto na epidemiologia da Hepatite B, uma vez que o reservatório é humano e a transmissão ocorre entre pessoas.

A doente que descrevemos tinha sido rastreada dois anos antes do episódio de HB aguda, ao ser estudada no contexto de elevação de ALT e AST, pelo seu médico assistente, sendo então negativa para o HBV. O estudo não teve seguimento e perdeu-se a oportunidade de a vacinar nessa altura. O marido da doente teve o diagnóstico de leucemia linfocítica crónica em 2010 e, só então, foi rastreado para HB tendo apresentado remissão da infecção prévia a qual ele desconhecia.

Sabe-se hoje que, mesmo na presença de anti-HBs resultante da resposta imunitária após infecção pelo vírus selvagem, perante imunossupressão severa, como acontece com o uso do anticorpo anti-CD20, (Rituximab), o VHB pode reactivar e causar doença hepática. O DNA-HBV pode permanecer no fígado e nas células sanguíneas mononucleares durante décadas após uma recuperação aparente de infecção aguda pelo VHB[10, 13], como uma infecção oculta.

A infecção activa pelo vírus da hepatite B na ausência da positividade do HBsAg, mas com o anti-HBc positivo, foi referida em várias situações clínicas em doentes infectados pelo vírus mutante da hepatite B em hemodiálise que adquiriram a infecção através de transfusão, doentes co-infectados pelo vírus da hepatite C e em mutantes de escape pós-vacina[27].

O risco de reactivação do vírus da hepatite B foi descrito, pela primeira vez há mais de 30 anos (1975),[20] em doentes com anti-HBs positivo com doença linfoproliferativa e mieloproliferativa[21]. Nestes doentes a reactivação do vírus pode ocorrer durante a

quimioterapia mas frequentemente ocorre meses após o fim desta, podendo ocasionar ou não, inflamação hepática[22].

A reactivação do VHB precede a evidência de hepatite, que pode ter grave expressão clínica e estão descritos casos de hepatite fulminante neste contexto[23, 24], em cerca de 1-2% dos casos[14]. As alterações analíticas podem, na ausência de rastreio de HB, ser erradamente atribuídas à doença de base ou a toxicidade da quimioterapia e impedir ou protelar o adequado tratamento do doente.[25] [22]

Esta situação mereceu já atenção das sociedades científicas que incluíram nas recomendações mais recentes (*American Association for the Study of Liver Diseases-AASLD Practice Guidelines, European Association for the Study of the Liver-EASL Clinical Practice Guidelines*) a necessidade de rastrear todos os doentes para HB antes de iniciar tratamento imunossupressor. Actualmente, é dada a indicação de tratar os portadores do HBsAg, mesmo na ausência de replicação do VHB e de monitorizar o DNA-HBV nos doentes com remissão da infecção.[26]

O facto de o efeito imunossupressor do Rituximab se prolongar no tempo por pelo menos 6 meses após a última administração implica que esta monitorização se deve também estender por um período de tempo alargado.

O casal mantinha actividade sexual regular e presume-se, assim, que o contágio da esposa ocorreu por via sexual, aquando da reactivação do VHB do marido, que se manteve sempre assintomático, e que ocorreu mais de 6 meses após o fim da quimioterapia, com presença simultânea em duas determinações do HBsAg e anti-HBs positivos, que embora raramente, está descrito na literatura em alguns doentes[30], [31].

Nesta circunstância o período de incubação da hepatite B aguda na esposa foi de 2 a 3 meses o que está de acordo com o descrito na literatura[6].

Este caso chama a atenção para a importância do rastreio de Hepatite B em todos os doentes imunodeprimidos, de modo a seleccionar aqueles que necessitam de terapêutica imediata por serem portadores do HBsAg e para planear a monitorização seriada do DNA-HBV no sangue nos que apresentem remissão (HBsAg negativo). Salienta-se que esta vigilância deve ser continuada por um período que pode ser superior a 6 meses depois da quimioterapia, sobretudo quando se usa o anticorpo monoclonal anti-D20 rituximab e anti-CD52[28, 29]. Só assim se pode identificar a reactivação precocemente e iniciar tratamento com análogos dos nucleósidos e assim prevenir as complicações associadas a este vírus.

Para além disso, será de toda a conveniência proceder à vacinação dos susceptíveis.

Refira-se ainda que cada caso identificado deve desencadear o rastreio de conviventes para identificação de possíveis doentes ou susceptíveis a vacinar.

/Referências Bibliográficas

1. Kojiro M, Norio H, Yan C, Hiroshi Y, Kazuhisa Y, Naofumi O, Morikazu O. "Infectious source factors affecting the severity of sexually transmitted acute hepatitis due to hepatitis B virus genotype C". *Intervirology* 2005;48:112-119.

2. Hahne S, Ramsay M, Balogun K, Edmunds WJ, Mortimer P. "Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in England and Wales, 1995–2000 - Implications for immunization policy". *J Clin Viro*l 2004;29:211-20.

3. Lok AS. "Chronic hepatitis B". *Hepatology* 2007; 45(2):507-539.

4. Schaefer S. "Hepatitis B virus: significance of genotypes". *J Viral Hepat* 2005; 12:111-24.

5. Palumbo E. "Hepatitis B genotypes and response to antiviral therapy - A review". *Am J Ther* 2007;4:306-9.

6. Kenneth W, Lin MD, and Jeffrey T, Kirchner DO. "Lancaster General Hospita, Lancaster, Pennsylvania. Hepatitis B". Cover Article.

7. Lecour H, Amaral I, Rodrigues MA, "Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal". Bull World Health Organ.1984; 62(5):743-7.

8. Santos A, Carvalho A, Tomaz J, et al. "Prevalence of markers of hepatitis B infection in the adult population of the district of Coimbra". Acta Médica Portuguesa. 2000; 13(4):167-171.

9. Direcção Geral da Saúde. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efectividade. 2º inquérito serológico nacional; Portugal Continental 2001-2002. 2004.

10. Reherman BFC, Pasquinelli C, Chisari FV. "The hepatitis B virus persists for decades after patient's recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T lymphocyte response". *Nat Med.*1996;2:1104-8.

11. Xunrong L, Liang R, Lau GK. "Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy - pathogenesis and management". *Rev Med Virol.* 2001; 11:287-299.

12. Francisci D, Schiaroli E, Capponi M, Belfiori B, Flenghi L, Baldelli F. "Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy". Brief Report, *Infection* 2010; 38: 58-61.

13. Blackberg J. "Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation". *J Hepatol.* 2000;33:992-7.

14. Hou MC, Sheng WY, Chen TZ, Lee, SD, Lo KJ. "Heterosexual transmission as the most common route of acute hepatitis B virus infection among adults in Taiwan-the importance of extending vaccination to susceptible adults". *J Infect Dis.*1993;167:938-941.

15. "Consensus Development Panel on Infectious Disease. NIH, Testing for Blood Transfusions: Infectious disease testing for blood transfusions" *JAMA.*1995; 274:1374–1379.

16. Japanese Red Cross Non-A, "Non-B Hepatitis, Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis". *Lancet.*1991; 338:1040-1041.

17. Chan HL. "Changing scene in hepatitis B serology interpretation". *Hosp Med.* 2002;63:16-9.

18. Chan HL, Leung NW, Tse CH, et al. "Occult hepatitis B virus (HBV) infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection". *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1211-5.

19. Susan T, Goldstein MJA, Ian T, Linda A, Franklyn N. Judson, Karen M, Michael F, Patricia L, and Margolis HS. "Incidence and Risk Factors for Acute Hepatitis B. Implications for Vaccination Programs". United States.1982-1998.

20. Galbraight RM, Eddleston AL, Williams R, et al. "Fulminating hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy". *Lancet.*1975; 2: 528-530.

21. Wands JR, Roll FJ, Maddrey WC. "Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders". *Gastroenterology.* 1975;68:105-12.

22. Yeo W, Chan PK, Chan HL, Mo FK, Johnson PJ. "Hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy-enhanced viral replication precedes overt hepatitis". *J Med Virol.* 2001; 65:473-7.

23. Yeo W, Leung NW, Lam WY, et al. "Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab". *J Clin Oncol.* 2009; 27:605-11.

24. Law JK, Hoskins PJ, Erb SR, Steinbrecher UP, Yoshida EM. "Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen--negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations". *Leuk Lymphoma.* 2005;46:1085-9.

25. Wing I. Cheung YC, Vicent King-Sun L, Chi-Hang T, Kitty F, Shek YL, Ann W, Tai-Nin C. "Reactivation of hepatitis B virus infection with persistently negative HBsAg on Three HBsAg assays in a lymphoma patient undergoing chemotherapy". *Journal of Clinical Virology.* 2010; 47: 193-195.

26. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009; 50:227-42.

27. Chemin I, Kay A, Trepo C. "Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen (–) liver disease". *Antiviral Res.* 2001; 52:117-23.

28. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. "Reactivation of hepatitis B virus with rituximab". *Expert Opinion on Drug Safety* 2005; 4: 599-610.

29. Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P, et al. "HBV reactivation with fatal fulminant hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HbsAg and positive for HbsAb and HbcAb". *J Infect Chemother.* 2005; 11: 189-191.

30. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M, Airó P. "Use of tumor necrosis factor-alpha blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: report of 3 cases and review of the literature". *J Rheumatol.* 2009;36(6):1188-94.

31. Marignami M, Cox MC, Delle Fave G. "Hepatitis B virus infection". *N Engl J Med.* 2009:360(3):304-5.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Febre num doente regressado de Angola

Fever in a patient returning from Angola

/ A. Silva / J. Méndez / M. Abreu / R. Sarmento e Castro

Serviço de Infecciologia
Centro Hospitalar do Porto
Unidade de Joaquim Urbano

Correspondência:
Ana Rita Silva
Centro Hospitalar do Porto
Unidade de Joaquim Urbano
Rua Câmara Pestana, nº 348
4369-004 Porto
Portugal
Telefone: +351 22 589 95 50
Telemóvel: +351 96 656 33 28
Fax: +351 22 510 61 60
e-mail: anarita.dominguesdasilva@gmail.com

Artigo recebido em
2012-09-24

Artigo aceite para publicação em
2012-12-05

/ Resumo

Nos últimos anos tem-se assistido a uma nova vaga de emigração de trabalhadores portugueses para Angola. Este país, ainda em fase de desenvolvimento, tem uma rede de cuidados higiénico-sanitários com deficiências o que justifica a endemicidade de muitas doenças e o atraso na prevenção de outras.

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, de 52 anos, residente em Luanda (Angola) desde há três anos, que recorreu ao serviço de urgência do Hospital Joaquim Urbano por um quadro com cerca de uma semana de evolução caracterizado por febre, calafrios, astenia, cefaleias, náuseas e disúria. O estudo complementar revelou a presença simultânea de vários agentes infecciosos a justificarem o quadro de apresentação. Foram detectadas malária por *Plasmodium vivax*, bacteriémia por *Salmonella typhymurium* com provável ponto de partida urinário, hepatite B aguda, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e candidose orofaríngea.

Os autores chamam a atenção para a necessidade de ter em consideração diferentes etiologias perante um quadro febril, particularmente em doentes com imunossupressão e vivendo em países em desenvolvimento.

Palavras-chave: malária, VIH, VHB.

/ Abstract

In the past years there has been a new vague of emigration from portuguese workers to Angola. This country, still in development, has a network of health care and hygiene with disabilities, justifying the endemicity of several diseases and the delayed prevention of others.

The authors present the case of a 52 year old male, living in Luanda (Angola) for the past three years that presented at Hospital Joaquim Urbano with a history of fever, chills, malaise, headache, nausea and dysuria in the last week. Laboratory analysis revealed the presence of several infectious agents that could be responsible for this presentation. The patient was diagnosed with Plasmodium vivax malaria, Salmonella typhymurium bacteriemia and urinary tract infection, acute hepatitis B infection, human immunodeficiency virus (HIV) infection and oropharyngeal thrush.

The authors underline the importance of considering different etiologies in febrile patients, in particular those immunosupressed or living in developing countries.

Key-words: *malaria, HIV, HBV.*

/ Introdução

O desenvolvimento acelerado de alguns países africanos e a dificuldade de emprego em alguns países da Europa têm justificado a intensificação da emigração de trabalhadores portugueses para vários países e, particularmente, para Angola.

Segundo os dados do Observatório de Emigração, encontravam-se a trabalhar em Angola, em 2010, cerca de 91.900 portugueses[1]. Perante este facto, durante a observação de doentes regressados desse país, não podemos esquecer as patologias mais prevalentes (tropicais ou não) nos países africanos.

A febre nos doentes que regressam de áreas tropicais, como a África subsaariana, representa um desafio de diagnóstico para os clínicos. Além das doenças tropicais, dando uma particular relevância à malária, o médico deve estar atento a outras doenças que, embora também mais frequentes nesta região, não são por vezes incluídas nos diagnósticos diferenciais. Uma história clínica detalhada deve ter em conta não só o tipo de viajante, o país de destino e a duração da viagem mas, também, as doenças prévias (incluindo aquelas que possam ocorrer durante a estadia). O contacto com animais, as picadas de insectos, os riscos ocupacionais e os comportamentos sexuais de risco devem fazer parte da anamnese, podendo ser a chave para um diagnóstico correcto e rápido. O clínico deve também ter presente a possibilidade de existir mais do que um diagnóstico, devendo ser excluídas de forma sistemática todas as hipóteses colocadas à entrada.

/ Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, de 52 anos, empresário, residente em Luanda (Angola) desde há três anos, que regressou a Portugal em Dezembro de 2009. Recorreu ao serviço de urgência do Hospital de Joaquim Urbano (HJU) uma semana após a chegada, por apresentar um quadro com cerca de uma semana de evolução caracterizado por febre (38-40ºC), calafrios, cefaleias frontais, disúria e polaquiúria. Desde há cerca de um mês que apresentava também astenia e náuseas, que não valorizou inicialmente, associando-as ao "stress" provocado por trabalho excessivo.

Apurou-se na colheita da história clínica que não fazia profilaxia de malária mas que estavam actualizadas as vacinações para tétano, poliomielite, febre amarela e febre tifóide. Como antecedentes, de referir hipertensão arterial controlada com irbesartan e hidroclorotiazida. Durante a estadia em Angola teve alguns episódios autolimitados de diarreia.

O doente vive em casa da empresa, com boas condições higiénicas e sanitárias. A casa tinha redes mosquiteiras nas janelas e ar condicionado, mas não rede mosquiteira na cama. Fazia frequentemente refeições em restaurantes. Negava contacto com animais. Negava episódios prévios de malária.

Ao exame objectivo encontrava-se consciente, orientado no espaço e no tempo, colaborante, sem sinais de desidratação e sem alterações respiratórias. Salientava-se no exame objectivo a presença de icterícia das escleróticas e exsudado esbranquiçado sugestivo de candidose orofaríngea (Figura 1).

À entrada a temperatura axilar era de 37,3ºC, a TA de 115/70mmHg, a FC:103 bpm, a SatO2 de 97% e a glicemia capilar de 90mg/dl. A auscultação cardio-pulmonar era normal e a palpação



Figura 1: Candidose orofaríngea.

abdominal indolor, sem organomegalias ou massas palpáveis. Os exames analíticos mostraram: hemoglobina: 12,5g/dl, ALT: 62U/l, bilirrubina total: 4,05mg/dl, bilirrubina directa: 3,12mg/dl; creatinina: 1,4mg/dl; ureia: 75mg/dl; PCR: 67,9mg/l e esfregaço sanguíneo positivo para *Plasmodium*, sem identificação de espécie. Tendo em conta o isolamento de *Plasmodium spp* num doente regressado de Angola (com elevada prevalência de malária por *Plasmodium falciparum*) foi decidido iniciar em internamento terapêutica com quinino endovenoso (10 mg/kg, de 8/8h) e doxiciclina *per os* (100mg de 12/12 horas).

Quando inquirido o doente referiu que em Novembro de 2009, um mês antes da admissão no HJU, teria desenvolvido um quadro de icterícia e prurido generalizado de início súbito, acompanhado por uma elevação das transaminases com resolução espontânea, sendo-lhe diagnosticada "Hepatite B" (sic). Como comportamento de risco para aquisição da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) referiu relações heterossexuais desprotegidas entre Setembro e Dezembro de 2009. O estudo analítico complementar revelou: AgHBs, Anti-HBc IgM e Anti-HBc IgG positivos, com Anti-HBs negativo. Tendo em conta a via de aquisição do VHB, a presença de provável candidose e a elevada prevalência do vírus da imunodeficiência humana (VIH) na região, foi pedida serologia para VIH, que era também positiva para VIH-1. A contagem de linfócitos T CD4+ era de 292 /mm3 (22,53%) e do ARN VIH de 1.370.000 cópias/ml. As hemoculturas e uma urocultura apresentavam infecção por *Salmonella typhimurium*. O exame parasitológico e bacteriológico de fezes foi negativo. A repetição do esfregaço sanguíneo foi positiva para *Plasmodium vivax*.

Foi-lhe instituída terapêutica com ceftriaxone endovenoso (2 g dia) de acordo com o antibiograma, com esterilização das hemoculturas e da urocultura ao fim de uma semana. Assumiu-se o diagnóstico de candidose orofaríngea, sendo medicado com fluconazol na dose de 100 mg durante 14 dias. Após discussão com o doente, foi iniciada terapêutica antirretroviral (TARVc) em Janeiro de 2010 com tenofovir 300mg/ emtricitabina 200mg e efavirenze 600mg, esquema que teve de ser alterado por presença de exantema nos dias seguintes. O efavirenz foi substituído por atazanavir 300mg e ritonavir 100mg.

O doente regressou a Angola onde ainda se encontra a viver, com boa adesão à TARVc. Em Junho de 2010, seis meses após o internamento, apresentava uma contagem de linfócitos T CD4 + de 511/ mm3 (35,43%), ARN VIH inferior a 20 cópias/ml e o ADN VHB inferior a 20 UI/ml. Assistiu-se a uma seroconversão do AgHBs, com Anti-HBs positivo.

/ Discussão

Com um número crescente de emigrantes portugueses a trabalhar em países tropicais, como Angola, Moçambique ou Brasil, os médicos portugueses devem estar familiarizados com a multiplicidade de possíveis diagnósticos diferenciais num doente com febre regressado de zonas tropicais. A presença de um quadro febril nestes doentes obriga sempre à exclusão de infecção por *Plasmodium*. Contudo, os autores chamam a atenção para o facto de, perante um quadro de febre num doente regressado de África, devermos considerar não só a patologia tropical clássica, mas também estarmos atentos à elevada prevalência de outros agentes.

A febre num contexto pós-viagem é um achado comum, podendo traduzir infecções benignas e autolimitadas ou doenças graves e potencialmente fatais. O estudo destes doentes deve incluir como primeiro passo uma história clínica pormenorizada[2,3], incluindo duração dos sintomas, padrão da febre, sintomas acompanhantes, detalhes acerca do itinerário da viagem (destino, data de partida e regresso), tipo de viagem (aventura, trabalho, visita de familiares ou amigos), imunizações e profilaxias.

A história clínica deve incluir detalhes acerca de visitas a parques e reservas naturais, quintas, cavernas, consumo de alimentos exóticos, actividades que envolvam água (salgada ou doce), actividade sexual e recurso a serviços de saúde no destino. De seguida, deve ser realizado um exame físico detalhado, com particular atenção para os órgãos e sistemas afetados. A escolha dos exames complementares de diagnóstico deverá ser feita de um modo judicioso, tendo em conta o destino, períodos de incubação, exame físico e história clínica prévia do doente. A investigação inicial recomendada inclui: esfregaço sanguíneo para pesquisa de *Plasmodium* (+/- teste rápido imunocromatográfico), hemograma com leucograma e plaquetas, função renal e hepática, exame sumário de urina, hemoculturas (par) e radiografia torácica[5].

Atendendo à elevada prevalência do VIH (entre 1 a 20%[6]) e do VHB (superior a 8%[7]) em África, a exclusão de eventuais infecções por estes agentes deverá ser realizada sempre que possível e com o consentimento do doente.

As principais causas de febre em viajantes encontradas em vários estudos internacionais foram[8-18]: malária (20-30%), diarreia do viajante / gastroenterite (10-20%), infecções respiratórias (10-15%), dengue (5%), febre entérica (*Salmonella enterica* serovar Typhi ou Paratyphi) (2-7%), infecções da pele e tecidos moles (2-11%), riquetsioses (3%), infecções do trato urinário e infecções sexualmente transmissíveis (2-3%), hepatites virais (3%), síndromes mononucleósicos ou virais (4-25%).

Nos viajantes regressados da África Subsaariana, algumas das causas mais importantes de febre são[5, 19]:

1. Doenças preveníveis por vacinas: hepatite A e B, febre entérica (*S. typhi*), poliomielite, febre amarela, raiva, tétano, difteria, cólera e meningite meningocócica (em particular na cintura meningocócica, entre o Senegal e a Etiópia).
2. Doenças transmitidas por picadas de artrópodes: malária (em particular por P. *falciparum*), dengue, riquetsioses (*Rickettsia africae, R. conorii*), tripanossomose africana (*Trypanosoma brucei rhodesiense* e *T. b. gambiense*), leishmaniose visceral e cutânea, filariose linfática (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, e *B. timori)* ou oncocercose (*Onchocerca volvulus*)
3. Outras: febre entérica (*S. paratyphi*), schistosomose (*Schistosoma mansoni* e *S. haematobium*), amebíase (*Entamoeba histolytica*), brucelose (*Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* e *B. canis*), histoplasmose, (*Histoplasma capsulatum*), tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), VIH, febres hemorrágicas (Ébola, Marburg) e gripe aviária (H5N1).

Contudo, é necessário ter em conta que poderão coexistir vários agentes etiológicos responsáveis pela síndrome febril. De acordo com um estudo finlandês, um em cada dez doentes com quadro febril, regressados de áreas tropicais, apresentava mais de um diagnóstico[20]. Neste caso, identificaram-se comportamentos de risco para a aquisição de infecções sexualmente transmissíveis como o VIH e o VHB e exposição ambiental com eventual risco de transmissão de *Plasmodium*, pelo que o diagnóstico de malária não impediu uma investigação mais alargada.

Em conclusão, apresentamos o caso de um doente regressado de África com um quadro febril, sendo identificados simultaneamente os seguintes problemas: infecção por VIH, hepatite aguda por VHB, candidose orofaríngea, bacteriémia por *Salmonella typhymurium* com provável ponto de partida urinário e malária por *Plasmodium vivax*.

/ Referências Bibliográficas

1. Observatório da Emigração [Internet]. Observatório da Emigração: países de destino da emigração portuguesa, Angola. [citado a 31 de Julho de 2011]. http://www.observatorioemigracao.secomunidades.pt/np4/paises.html?id=9

2. D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B. "Practice Guidelines for Evaluation of Fever in Returning Travelers and Migrants". *J Travel Med* 2003;10 (Suppl 2): S25-52.

3. Frean J., Blumberg L. "Tropical fevers: Part A. Viral, bacterial and fungal". In: Goldsmid J.M.. *Primer of Tropical Medicine*. Australia: ACTM Publication. 2005. pg 5A.1-5A.17.

4. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Fever in the returning international traveler Initial assessment guidelines. Canada Communicable Disease Report (CCRD) 2011; 37: 1-15.

5. Johnston V, Stockley J, Dockrell D, Warrell D, Bailey R, Pasvol G, et al. "Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management". *J Infect.* 2009;59(1): 1-18.

6. Brunette G.W., Brooks, J. T., editores. *Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Yellow Book: HIV & AIDS.* Atlanta: Oxford University Press, Inc. 2012. [citado a 31 de Julho de 2011].
Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hiv-and-aids.htm

7. Brunette G.W., Teshale, E. H, editores. *Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Yellow Book: Hepatitis B.* Atlanta: Oxford University Press, Inc. 2012 [citado a 31 de Julho de 2011].
Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.htm

8. Steffen R, Rickenbach M, Wilhem U, Helminger A, Schar M. "Health problems after travel to developing countries". *J Infect Dis* 1987;156: 84-91.

9. Hill D. "Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries". *J Travel Med* 2000;7: 259-266.

10. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, Schwartz E. "Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network". *Clin Infect Dis* 2007;44: 1560-1568.

11. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M et al. "Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics". *Arch Intern Med* 2006;166: 1642-1648.

12. Doherty J, Grant A, Bryceson A. "Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics". *QJM* 1995;88: 277-281.

13. O'Brien D, Tobin S, Brown G, Torresi J. "Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period". *Clin Infect Dis* 2001;33: 603-609.

14. Antinori S, Galimberti L, Gianelli E, Calattini S, Piazza M, Morelli Pet al. "Prospective observational study of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997-2001". *J Travel Med* 2004;11:135-142.

15. Parola P, Soula G, Gazin P, Foucault C, Delmont J, Brouqui P. "Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalized in Marseilles, France, 1999-2003". *Travel Med Infect Dis* 2006;4: 61-70.

16. West N, Riordan F. "Fever in returned travellers: a prospective review of hospital admissions for a 2(1/2) year period". *Arch Dis Child* 2003;88: 432-434.

17. Klein J, Millman G. "Prospective, hospital based study of fever in children in the United Kingdom who had recently spent time in the tropics". *BMJ* 1998;316:1425-1426.

18. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, Perret C, Castelli F, Barnett ED, et al. "Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network". *Pediatrics* 2010;125:e1072-e1080.

19. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. "Health Information for Travelers to Angola". c2008 [actualizado a 07 de Setembro de 2012; citado a 19 de Setembro 2012]. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/angola.htm

20. Siikamaki H.M.. Fever in Travelers Returning from Malaria-Endemic Areas: Don't Look for Malaria Only. J Travel Med. 2011;18(4): 239-44.

CARTAS AO EDITOR / *LETTERS TO THE EDITOR*

Severe Ocular Toxicity of Quinine in a Ventilated Patient with Severe Malaria: a word of caution

/ C. Nobre / C. Pinto / A. Vieira / T. Ponte / B. Thomas / A. Cardoso / F. Campante

Serviço de Medicina Interna,
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo
EPE (CHBM) - Portugal
Unidade de Joaquim Urbano

Corresponding Author:

Carla Nobre
Interna da Formação Específica em Medicina Interna
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, EPE.
Serviço de Medicina Interna
Avenida Movimento das Forças Armadas
2830-094 Barreiro
Portugal
Telemóvel: +351 939 47 45 74
e-mail: carlanobre.med@gmail.com

A 35 year old, Portuguese male of Caucasian descent, working for short periods of time on an offshore oil-platform for the last five years in Angola, presented to the Emergency room five days after returning to Portugal, with fever, chills and rigors and severe headache. Clinical examination revealed a febrile patient, somnolent, but easily arousable, with no significant clinical findings on pulmonary examination. The chest X Ray revealed mild cardiomegaly, prominent interstitial markings principally involving the right lung. Initial laboratory analysis showed a severe thrombocytopenia, hyperbilirubinemia, mainly conjugated with mild elevation of liver enzymes and an elevated PCR. A thick smear revealed multiple stages of *Plasmodium falciparum* with a parasitaemia of about 5% (figure 1).

The patient was started on intravenous quinine and oral doxycycline. He was ventilated for respiratory failure in the Intensive Care Unit (ICU) developing shock and acute renal failure fulfilling criteria for severe malaria under continuous sedation. After extubation, he complained of bilateral painless loss of vision. Ophthalmoscopy revealed pale retina, optic disc pallor and diffusely constricted retinal arterioles. Retinal changes suggestive of malarial

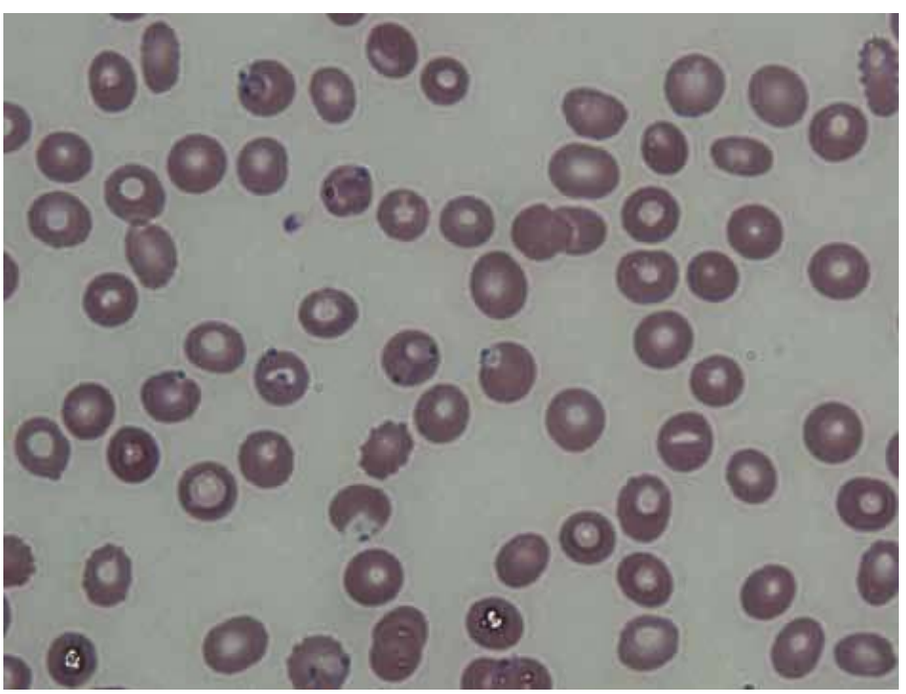


Figura 1: An microscopic image of the thick smear revealing multiple stages of *P. falciparum*.

involvement, namely, retinal whitening and hemorrhages were absent, suggesting quinine toxicity. There were no findings suggestive of cerebral malaria. Lumbar puncture, cranial CT and MR were normal. No cortical potentials were obtained bilaterally during testing for visual evoked potentials (VEPs). After discharge he remains legally blind.

Severe imported falciparum malaria had a mortality of approximately 10% despite the provision of resource-intensive critical care in 45 French ICUs with intravenous quinine the drug used in 98% of these patients while in the South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) the mortality in the quinine arm was 22% [1-3] and 15% with intravenous artesunate. Intravenous artesunate is particularly effective because of the rapid clearance of parasitemia. In Portugal, intravenous arthemesinin-combination therapy (ACT) is not available, although recommended by the WHO since 2006 as first-line therapy, and quinine is the usual therapeutic choice[4].

Although intravenous quinine has been used for a long time, it can be associated with serious side effects[5-7]. It has a narrow therapeutic index and concentrations above 5 mg/liter can cause deafness, vertigo, tinnitus, nausea, vomiting, tremors, blurred vision, and malaise. Among the rare and serious effects that mandate dose adjustment are arrhythmias, hypotension, severe visual changes, deafness and hyperinsulinemic hypoglycemia.

Despite the adjustment of the quinine dose to renal function, in cases like our patient with shock on hemodialysis, greater fluctuations in plasma concentrations of drug can occur. Blindness may occur within a few hours, although our patient did not complain of visual loss or difficulties in the initial phase as he was developing ARDS. Vasodilator therapy in the form of calcium channel blockers, nitrates along with immediate withdrawal of the drug is recommended, based on the premise that serious ocular toxicity related to quinine results from retinal ischemia characterized by retinal arteriolar constriction[7]. Unfortunately, no specific vasodilator therapy was used in our patient due to a delay in the diagnosis.

In fact, the delay in diagnosis of ophthalmologic quinine toxicity can occur in all those which, like our patient, are mechanically ventilated in the ICU, under continuous sedation, unable to complain of visual loss. This represents a key aspect to keep in mind when dealing with patients in this situation. It is remarkable that intravenous ACT is still not the standard of care in many developed countries as it is therapeutically superior and less toxic than quinine.

/ References

1. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Severe malaria. Critical Care. 2003; 7: 315-323.

2. Bruneel F, Tubach F, Corne P et al. Severe imported falciparum malaria: A cohort study in 400 critically ill adults. PLoS ONE. 2010; 5(10): e13236.

3. SEQUAMAT Group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet. 2005; 366: 717-25.

4. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition. WHO Library 2010.

5. Prasad RS, Kodali VR, Khuraijam GS, et al. Acute confusion and blindness from quinine toxicity. Eur J Emerg Med. 2003; 10: 353-6.

6. Hall AP. Quinine induced blindness. Br J Ophthal. 1997; 81: 1029.

7. Townsend BS, Sturm JW, Whyte S. Quinine associated blindness. Aust Fam Physician. 2004; 33: 627-8.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ V Congresso sobre Pandemias na era da Globalização
3º Simpósio Nacional de Medicina do Viajante
Data: 16 a 18 de Maio de 2013
Local: Hotel Vila Galé, Coimbra
www.pandemias2013.com

/ 13º Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia
25 a 27 de Setembro de 2013
Porto Palácio Hotel
Secretariado: AddSolutions
Av. Guerra Junqueiro, n.º 10, 1.º esq.
1000-167 Lisboa
Tel.: 218 444 460
e-mail: 13enai@addsolutions.pt

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 13th Conference of the International Society of Travel Medicine
19-23 May, 2013
Maastrich, The Netherlands
www.istm.org

/ XVI Congreso Panamericano de Infectología
Date : 28 de Maio a 1 de Junho de 2013
Hotel Sheraton – Santiago do Chile
Web Site: http://www.apichile2013.cl

/ XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
29-31 de Maio de 2013
Zaragoza, Espanha
http://www.seimc2013.com/index.php/bienvenida

/ 9th International Workshop on HIV & Hepatitis Co-infection
Dates: 30 - 31 May 2013
Venue: Trevi Fountain Conference Centre, Rome, Italy
Website: http://www.virology-education.com

/ 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention
30 June– 3 July 2013
Kuala Lumpur, Malaysia
http://www.ias2013.org/

/ 3rd World Congress on Virology
July 8th to 10th, 2013
Singapore
http://omicsgroup.com/conferences/virology-2013

/ STI & AIDS World Congress 2013 (IUSTI ISSTDR 2013)
July 14-17, 2013
Vienna, Austria
http://www.stivienna2013.com/

/ Viral Hepatitis Congress 2013
September 7th to 9th
Germany / Frankfurt
http://www.viral-hep.org/

/ 53rd ICAAC
September 10-13, 2013
Denver, Colorado
http://www.icaac.org

/ 8th European Congress on Tropical Medicine and International Health
September, 10-13, 2013
Copenhagen, Denmark
http://www.festmih.eu

/ 14th European AIDS Conference
October, 16-19, 2013
Brussels, Belgium
http://www.eacs-conference2013.com

/ AASLD The Liver Meeting
November, 1-5, 2013
Washington, DC, USA
http://www.aasld.org

/ International Conference on AIDS and STI´s in Africa
ICASA Conference 2013
7-11 December, 2013
Cape Town, South Africa
http://www.icasa2013southafrica.org

A sua opinião é importante... ... participe!

Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Fórum
Largo Fernandes Costa, 5 Cave Dta.
1700-187 Lisboa
Telefone/Fax: 217950462
E-mail: spdimc@gmail.com

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** concebeu este espaço para si. À semelhança de qualquer fórum, debateremos, responderemos e elucidaremos questões.
Acreditamos que este vai ser um espaço de interesse e debate para todo o tipo de leitores. Sob o arbítrio do Conselho Redactorial da **RPDI**, publicaremos as respostas às questões que nos forem apresentadas pelos nossos leitores, independentemente de serem ou não assinantes da Revista.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.
Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.
Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os artigos, escritos em português ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio electrónico da RPDI (spdimc@gmail.com), sempre acompanhados da *checklist* (ver página seguinte) devidamente preenchida e dos documentos anexos ali exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados por correio ou Fax.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

Modificações e Revisões

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista. No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores que o prazo para a correcção das provas tipográficas não ultrapasse os cinco dias úteis.
O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Artigos Originais

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores – A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios – Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência – Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras.
Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

5. Legendas

Devem ser escritas a dois espaços e numeradas em sequência.
As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Figuras e Fotografias

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respectiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

7. Quadros e Gráficos

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana, segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

- ☐ O manuscrito não foi, nem vai ser, enviado para publicação em qualquer outra revista médica.
- ☐ O Autor que consta no endereço postal será o responsável pela realização das eventuais correcções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e, também, pela revisão das provas, que deve estar concluída até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento anexo a esta *checklist*, todos os conflitos de interesses que possam envolver este manuscrito.
- ☐ Sempre que esteja em causa um projecto de investigação, a aprovação da comissão de ética foi referida no texto do manuscrito.
- ☐ Autorização por escrito, assinada por todos os Autores, cedendo à *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta *checklist*).
- ☐ As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua correcção — informações no site http://www.icmje.org/index.html.

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte a página correspondente que figura em cada número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* ou o site da SPDIMC- http://spdimc.org/.

Confirmo que todos os pontos desta checklist *foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correcção de todas as informações prestadas.*

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)

GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Mais esperança e qualidade de vida, inovando na terapêutica

Na Gilead criamos e aplicamos conhecimentos biofarmacêuticos para desenvolver medicamentos inovadores focados em lacunas terapêuticas, nomeadamente no VIH/SIDA, Hepatites, Infeções Fúngicas Sistémicas, Doenças Respiratórias e Cardiovasculares.

Criando os padrões do futuro

Investigamos e desenvolvemos novos medicamentos ajustados às melhores expectativas e necessidades dos doentes, dos profissionais e dos sistemas de saúde.

Procuramos ampliar a eficácia terapêutica, melhorar os perfis de segurança, minimizar o aparecimento de resistências e desenvolver posologias mais cómodas para os doentes.

Em cada inovação terapêutica a Gilead pretende contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Em parceria com a comunidade

Em todas as atividades privilegiamos a responsabilidade social, desenvolvendo e apoiando projetos de investigação, programas educativos e fóruns de discussão centrados na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e nas políticas de saúde.

Porque acreditamos que os medicamentos que desenvolvemos devem estar ao alcance de todas as pessoas que deles necessitam, a Gilead criou um programa para facilitar o acesso aos seus medicamentos nos países em vias de desenvolvimento.



Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha
n.º 1 – 8.º A e B, 1050-094 Lisboa – Portugal
Tel.: 21 792 87 90 | Fax: 21 792 87 99
N.º de contribuinte: 503 604 704

Informação médica através de N.º Verde 800 207 489
departamento.medico@gilead.com

Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda. por telefone, fax ou para portugal.safety@gilead.com

000/PT/13-03/IN/1046

GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Mais esperança e qualidade de vida, inovando na terapêutica

Na Gilead criamos e aplicamos conhecimentos biofarmacêuticos para desenvolver medicamentos inovadores focados em lacunas terapêuticas, nomeadamente no VIH/SIDA, Hepatites, Infeções Fúngicas Sistémicas, Doenças Respiratórias e Cardiovasculares.

Criando os padrões do futuro

Investigamos e desenvolvemos novos medicamentos ajustados às melhores expectativas e necessidades dos doentes, dos profissionais e dos sistemas de saúde.

Procuramos ampliar a eficácia terapêutica, melhorar os perfis de segurança, minimizar o aparecimento de resistências e desenvolver posologias mais cómodas para os doentes.

Em cada inovação terapêutica a Gilead pretende contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Em parceria com a comunidade

Em todas as atividades privilegiamos a responsabilidade social, desenvolvendo e apoiando projetos de investigação, programas educativos e fóruns de discussão centrados na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e nas políticas de saúde.

Porque acreditamos que os medicamentos que desenvolvemos devem estar ao alcance de todas as pessoas que deles necessitam, a Gilead criou um programa para facilitar o acesso aos seus medicamentos nos países em vias de desenvolvimento.



Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha
n.º 1 – 8.º A e B, 1050-094 Lisboa – Portugal
Tel.: 21 792 87 90 | Fax: 21 792 87 99
N.º de contribuinte: 503 604 704

Informação médica através de N.º Verde 800 207 489
departamento.medico@gilead.com

Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda. por telefone, fax ou para portugal.safety@gilead.com

000/PT/13-03/IN/1046