VOLUME 9 02/ RPDI

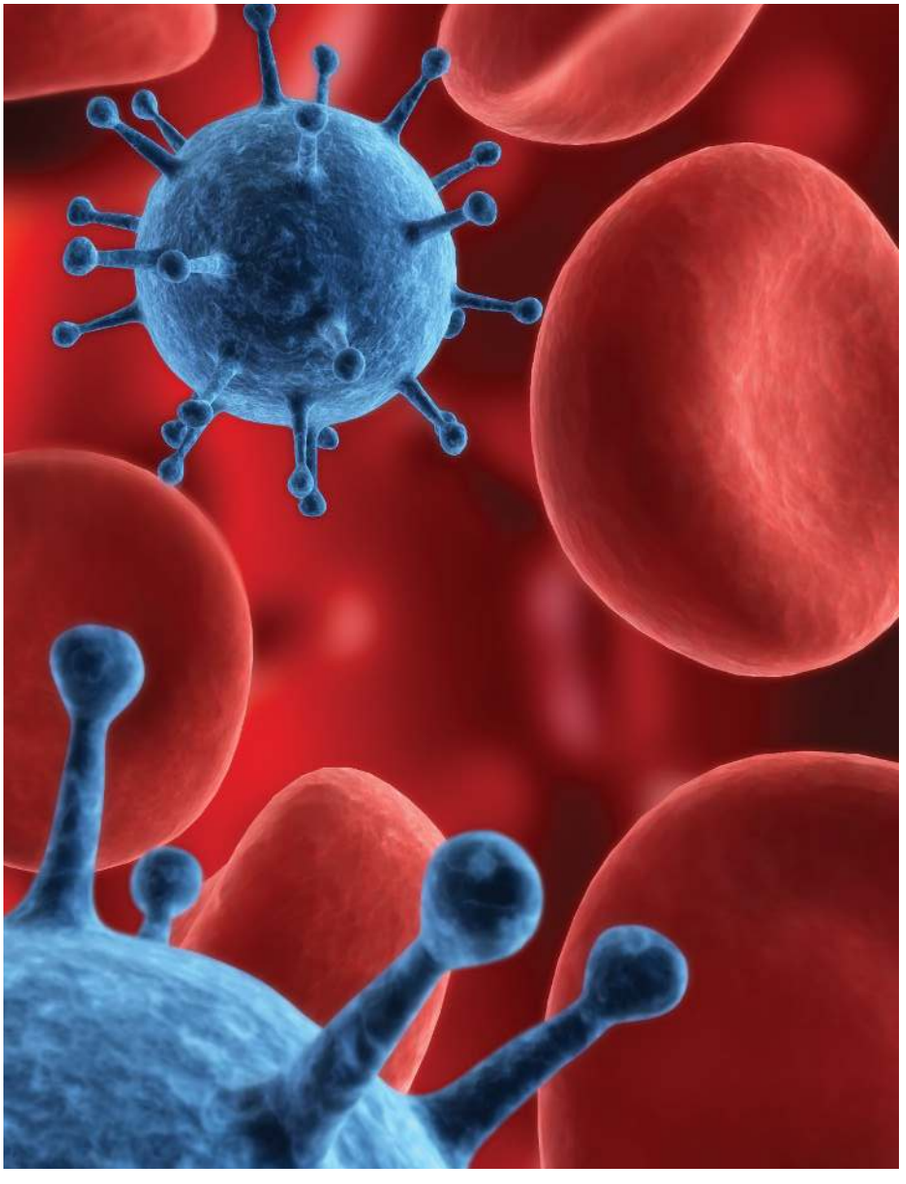
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Maio > Agosto 2013

ISSN 0870-1571

Actualização e novos desafios na coinfecção pelos vírus VIH e VHB

/65



/59 Caracterização do subtipo de vírus da imunodeficiência humana (VIH 1) nos doentes com seguimento no Hospital Curry Cabral

/73 Descrição, factores preditores e prognóstico dos derrames parapneumónicos

/79 Actinomicetoma do pé - relato de um caso e revisão da literatura

/88 *Leuconostoc* e infeções vancomicino-resistentes

/93 Febre Escaro-Nodular com falência multiorgânica

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 2, Maio > Agosto de 2013 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Dra. M. Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Secretário - Prof. Doutor António Sarmento
Tesoureiro - Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Vogal - Dr. António Ludgero Vasconcelos

/ Assembleia-Geral
Presidente - Dra. Célia Oliveira
Vice-Presidente - Dra. Graça Ribeiro
Secretário - Dr. Nuno Marques

/ Conselho Fiscal
Presidente - Profª. Doutora Maria Teresa Marques
Vice-Presidente - Dra. Ana Cláudia Miranda
Vogal - Dra. Cristina Toscano

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 Jubilano

/ 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 de 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; Prof. Catedrático Jubilano

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

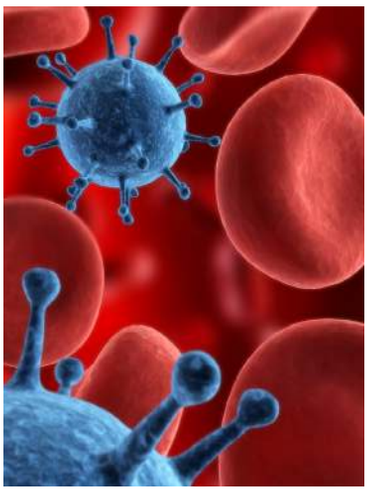
Prof. Doutora Teresa Marques
Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

/ 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)

02/RPDI

Maio > Agosto de 2013 / Vol. 9 > N.º 2



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
Pedro Castro - Designer de Comunicação

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa, página 56 - ©iStockphoto / ©Henrik Jonsson

/ 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*

57 Novos corpos sociais da SPDIMC
/ Prof. Dra. M. Helena Ramos

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

59 Caracterização do subtipo de vírus da imunodeficiência humana (VIH 1) nos doentes com seguimento no Hospital Curry Cabral
/ B. Flor de Lima / S. Lino / M.J. Manata / M. Machado / F. Maltez

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

65 Actualização e novos desafios na coinfecção pelos vírus VIH e VHB
/ C. Valente

73 Descrição, factores preditores e prognóstico dos derrames parapneumónicos
/ J. P. Ferreira / J. M. Maia / C. Mendonça / D. Carvalho / P. Paiva / J. A. Correia

79 Actinomicetoma do pé — relato de um caso e revisão da literatura
/ E. Ramos / G. Figo / R. Pina / C. Lourenço / N. Malaba / L. Trindade / A. Vieira

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

88 *Leuconostoc* e infeções vancomicino-resistentes
/ M. Margatho / C. Faria / H. Jorge / H. Oliveira / G. Rocha

93 Febre Escaro-Nodular com falência multiorgânica
/ J. Gouveia / A.S. Serafim / A. Cardoso / C. Maltêz / A. Pinto / A.C. Pereira / H. Vilela / P.A. Fernandes / F. Campante

98 Agenda / *Notebook*

98 Errata

99 Fórum

100 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Novos corpos sociais da SPDIMC



/ Prof. Dra. M. Helena Ramos
Presidente da Direcção da SPDIMC

Ao fim de um quarto de século de existência, os Corpos Sociais e membros da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas (SPDI), decidiram alterar os Estatutos de forma a que fosse definida a inclusão de um grupo de profissionais cuja área de conhecimento científico e de saber é muito próxima da Infecciologia. Assim, desde 2004, os Microbiologistas Clínicos, isto é Médicos Patologistas Clínicos que exercem a sua actividade na área da Microbiologia, passaram a poder inscrever-se como membros da Sociedade que, desde então, passou a designar-se Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)

A integração deste grupo de profissionais na actividade da Sociedade foi morosa, talvez por falta de uma divulgação mais sensibilizadora, com vista a relevar o interesse e a mais-valia que essa união traria para o futuro deste grupo de profissionais cuja actividade em Portugal não dispõe de autonomia organizativa reconhecida pela Ordem dos Médicos, como acontece nos restantes países europeus, continuando estes a ser ignorados e subestimados. Talvez esta integração seja o ponto de partida para um novo rumo nesta área do saber que é a Microbiologia Clínica.

Na última Assembleia Geral, realizada a 16/05/2013 em Coimbra, os sócios da SPDIMC, elegeram os Corpos Sociais para o quadriénio 2013-2017, em que pela primeira vez, um Microbiologista assume a presidência da direcção da Sociedade, satisfazendo assim uma vontade expressa de alguns colegas de Doenças Infecciosas que a defenderam com convicção.

Entendo, não por direito mas por obrigação, que o grupo profissional ao qual pertenço, deve dar um contributo activo na dinamização da nossa Sociedade, e , por isso, aceitei o desafio que me foi colocado por colegas de profissão.

Mesmo sabendo que o caminho ao longo deste quadriénio vai ser difícil e cheio de adversidades, dado o contexto económico actual, em que é solicitado a todos os níveis uma redução das despesas, e não podendo esquecer que a Sociedade subsiste graças ao apoio dos Sócios Beneméritos, tudo faremos para que a SPDIMC continue a ocupar um lugar de relevo na sociedade científica portuguesa. Para isso contamos com todos Vós, e principalmente com os nossos Sócios Beneméritos.

Muito foi feito nestes últimos anos, criou-se uma estrutura sólida, mais profissional com evidentes benefícios organizativos que nos permitirão desenvolver e intervir com vista a enriquecer e a reforçar os pilares que sustentam e fundamentam e sobretudo que distinguem as Sociedades Científicas.

Por esta razão temos a propor:

1 - Investir e desenvolver a actividade formativa:

• Articulação com o editor da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* de forma a ser possível disponibilizar em cada número um espaço dedicado à Formação Médica Contínua, onde serão abordados temas de revisão, da área da Infecciologia e da Microbiologia,

elaborados por colegas peritos nessas matérias;

• Criação de grupos de trabalho para a elaboração de protocolos científicos de abordagem Clínica e de Diagnóstico;

• Investir na aprendizagem de colegas mais novos realizando sessões educativas de qualidade que possam ser integradas no programa formativo da especialidade;

• Promover cursos de formação pós-graduada direccionados principalmente a:

— Médicos dos Cuidados Primários de Saúde, privilegiando o apoio dos colegas mais novos;

— Médicos do Internato Completar.

2 - Dar continuidade ao desenvolvimento do "site" da SPDIMC como instrumento dinamizador da Sociedade:

• Promover a sua utilização para a divulgação de artigos científicos na área da Infecciologia e da Microbiologia, de grande interesse e relevância clínica;

• Criação e disponibilização de normas e formulários adequados para a solicitação de patrocínio científico;

• Implementação de formação médica contínua "on line".

3 - Promover uma campanha de sensibilização e cativação dos colegas mais novos, para as actividades da Sociedade.

4 – Iniciar contactos com outras Sociedades Nacionais e Internacionais com o intuito de estabelecer relações estreitas e/ou filiações.

5 – Alargar e dinamizar a base associativa.

6 - Manter e desenvolver o relacionamento com os Sócios Beneméritos e procurar novas parcerias principalmente a nível da área do diagnóstico.

7 – Campanha de angariação de Sócios Protectores para bolsas de estudo patrocinadas pela SPDIMC.

8 – Outras mais.

Queremos uma Sociedade ainda mais viva e activa e de grande proximidade aos seus associados e, por isso, apelamos à participação de todos Vós nas iniciativas que queremos desenvolver.

Todos juntos cumpriremos os objectivos que nos propomos.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Caracterização do subtipo de vírus da imunodeficiência humana (VIH 1) nos doentes com seguimento no Hospital de Curry Cabral

Characterization of HIV 1 subtypes at Hospital Curry Cabral, in Lisbon

/ B. Flor de Lima[1] / S. Lino[2] / M.J. Manata[3] / M. Machado[3,4] / F. Maltez[3,5]

[1] Interna complementar de Doenças Infecciosas
[2] Especialista de Doenças Infecciosas
[3] Assistente hospitalar graduada(o) de Doenças Infecciosas
[4] Chefe de serviço de Medicina Interna
[5] Diretor do serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Correspondência:
B. Flor de Lima
Morada: Rua da Beneficiência nº8
1069- 166 Lisboa
Portugal
email: barbara.flordelima@gmail.com

Artigo recebido em
2013-5-6

Artigo aceite para publicação em
2013-7-18

/ Resumo

Introdução: No início da pandemia da infeção por VIH, verificou-se uma prevalência do subtipo B do vírus nos países ocidentais. No entanto, com o aumento da migração para a Europa, sobretudo a partir dos países de África e do sudoeste Asiático, a epidemiologia molecular da infeção por VIH 1 na Europa ocidental tem-se vindo a modificar com aumento da prevalência de infeções por subtipos não B.
Métodos: Revisão dos resultados dos testes de genotipagem do VIH 1 realizados no Laboratório de Virologia do Hospital de Curry Cabral, de 1 agosto de 2011 a 31 de julho de 2012. De um total de 309 testes de genotipagem realizados neste período, foram incluídos nesta análise 213 testes (71 foram excluídos por serem de doentes sem seguimento neste hospital). A análise genotípica foi realizada através do TRUGENE HIV-1® Kit, com deteção de mutações genómicas na região da protease e transcriptase reversa, codificadas no gene pol.
Resultados: A maioria dos doentes é do sexo masculino (71%) e com uma média de idades de 42 anos (18-82 anos). Cerca de 30% dos doentes são imigrantes, sendo os principais países de origem Angola (7%), Guiné-Bissau (6%) e Brasil (5%). O motivo da realização do teste de genotipagem foi por insucesso terapêutico em 56% dos doentes. Quarenta e quatro por cento dos doentes têm subtipo B do VIH 1, seguindo-se o subtipo G (25%) e a forma recombinante AG (10%). O subtipo B está associado a mutações/polimorfismos no teste de genotipagem de doentes sem Terapêutica Anti-retrovírica TARVc ($p<0.001$). Dos doentes sem TARV, apenas 28 (30%) não tinham qualquer mutação/polimorfismo no teste de genotipagem. Quatro doentes tinham mutações de resistência de alto grau à nevirapina e ao efavirenz.
Conclusões: Neste estudo a maioria (56%) dos doentes estão infetados por VIH 1 de subtipo não B, sendo o subtipo G o mais prevalente (25%). A resistência primária a inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa foi encontrada apenas em 4 doentes (4%). O conhecimento do genotipo viral e das mutações associadas a resistência aos anti-retrovíricos é fundamental para o tratamento adequado dos doentes com infeção por VIH 1.

Palavras-chave: Subtipo de VIH 1; Resistência primária; Teste de genotipagem.

/ Abstract

Introduction: *In the beginning of HIV pandemic there was a prevalence of subtype B in Western countries. However, with migrant population through Europe, there is an increasing prevalence of non-B HIV subtypes. The main goal was to characterize HIV subtypes at a referral hospital.*
Methods: *The HIV genotype tests done at Hospital de Curry Cabral (Lisbon), from 1st August 2011 until 31st July 2012 were revised. From a total of 309, 213 genotype tests were included. The genotypic analysis was done through TRUGENE HIV-1® Kit.*
Results: *the majority of patients were male sex (71%) with a mean age of 42 years (18-82 years). Almost 30% were immigrants. The test was done because of virologic failure in 56% and as initial evaluation in 44%. 44% of patients had B subtype HIV virus, followed by G subtype (25%) and AG recombinant (10%). B subtype was associated with test mutations or polymorphisms in patients without antiretroviral therapy ($p<0.001$), but was not associated with previous schemes in those on antiretroviral therapy ($p>0.05$). From those patients without antiretroviral therapy only 28 (30%) had no mutations or polymorphisms in the genotype test. Primary resistance to NNRTIs was found in 4 patients (4%), with high grade mutations to nevirapine and efavirenz.*
Conclusions: *the majority of the patients (56%) were infected with a non-B HIV subtype, being G subtype the most prevalent (25%). It is emerging primary resistance to antiretroviral therapy, mainly to NNRTIs. The knowledge of HIV subtype and its associated mutations conferring antiretroviral therapy resistance is of paramount importance for a successful treatment.*

Keywords: *HIV 1 subtype; Genotype test; Primary resistance.*

/ Introdução

A diversidade do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH 1) deu origem a múltiplos subtipos e formas recombinantes. O principal grupo do VIH 1 (grupo M) diversificou-se num grande número de variantes, incluíndo nove subtipos (A-D, F-H, J-K), seis subtipos (A1-A4, F1-F2), e múltiplas (>50) formas recombinantes circulantes (FRC) e centenas de formas recombinantes únicas (FRU). Variantes do VIH 1 estão continuamente a ser introduzidas na população, devido à mobilidade e migração de pessoas[1]. Globalmente, a maioria das infecções por VIH 1 são pelos subtipos A,B,C, FRC-01AE e FRC-02AG[2].

A distribuição dos subtipos é importante uma vez que estes podem influenciar a evolução da infecção por VIH 1 [3]. Apesar da terapêutica anti-retrovírica ser eficaz contra todos os subtipos, estudos recentes sugerem padrões diferentes de resistência à terapêutica anti-retrovírica TARVc entre os diversos subtipos[1].

Portugal apresenta uma das mais altas prevalências da infecção por VIH na Europa. Até 31 de dezembro de 2011 foram notificados 41.035 casos. Por razões históricas, económicas e sociais, nomeadamente a proximidade cultural a ex-colónias africanas (Angola e Moçambique), à Ásia (Índia) e à América do Sul (Brasil), a epidemiologia da infeção por VIH é peculiar em Portugal[4, 5].

Recentemente, têm emergido vírus com mutações de resistência, mesmo em doentes sem TARVc prévia, constituindo assim um problema importante de saúde pública[6-8]. Estima-se

que na Europa um em cada 10 doentes sem história de TARV infetados pelo VIH 1 seja portador de pelo menos uma mutação associada a resistência[9]. Num estudo realizado em Portugal, verificou-se uma prevalência de cerca de 8% de estirpes víricas com mutações associadas a resistência à TARVc em doentes "drug naive" [5].

Os objectivos do estudo foram caracterizar o subtipo de VIH1 dos doentes com seguimento num hospital de referência, e avaliar as mutações/polimorfimos identificadas no teste de genotipagem em doentes "drug naive" sem TARVc.

/ Métodos

Na Figura 1 está esquematizado o desenho do estudo. De um total de 309 testes de genotipagem realizados de 1 de agosto de 2011 a 31 de julho de 2012, no Hospital de Curry Cabral (Laboratório de Virologia), foram excluídos 71 por serem de doentes sem seguimento neste hospital e 25 por outras razões. Foram incluídos 213 testes de genotipagem, tendo a análise genotípica do VIH 1 sido realizada atráves do TRUGENE HIV-1® Kit, com deteção de mutações genómicas na região da protease e da trascriptase reversa, codificadas no gene pol. Foram registados os diversos subtipos e formas recombinantes, as mutações aos análogos nucleosideos (INTR) e não-nucleosideos (INNTR) inibidores da transcriptase reversa, em doentes sem terapêutica anti-retrovírica. A interpretação das mutações foi realizada pelo HIV Drug resistance database® acedido através do site: http://hivdb.stanford.edu/.

Foram revistos os processos clínicos dos doentes, com registo das características demográficas (nome, idade, país de origem) e das características clinicas relativas à infeção por VIH 1, nomeadamente modo de transmissão, valores de linfócitos T CD4+, T CD8+, relação T CD4+/T CD8+, esquemas de terapêutica anti-retrovírica anteriores e atual, co-infeção por Vírus da Hepatite C/B (VHC/VHB), manifestações oportunistas prévias, e co-morbilidades (Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus II).

Foi feita a análise estatística através do SPSS® (versão 18)- Teste Chi-quadrado e associação linear, com nível de significância de 0.05.

/ Resultados

Características demográficas

A maioria dos doentes incluídos no estudo é do sexo masculino (n=151, 71%) e com média de idades de 42 anos (18 - 82 anos). Cerca de 29% (n=62) são imigrantes, sendo os principais países de origem Angola (n=12, 7%), Guiné-Bissau (n=13, 6%), Brasil (n=11, 5%) e Moçambique (n=7, 3%).

Características clínicas

O diagnóstico de infeção por VIH 1 foi efectuado em média há 8 anos, tendo o diagnóstico sido realizado entre 1989 e 2012. A via de transmissão foi heterossexual em 110 doentes (56%), pela utilização de drogas endovenosas em 62 doentes (29%), homossexual em 38 doentes (18%), e numa minoria, transfusional (n=3, 1%). A mediana de linfócitos T CD4+ e T CD8+ é de 287 e 1039 células/mm3, respectivamente. A média da relação T CD4+/T CD8+ é de 0.298.

À data de realização do teste de genotipagem, cerca de 32% dos doentes (n=72) estavam sob TARVc, na maioria dos casos com má adesão e posterior falência virológica; 69 doentes (32%) iniciaram TARVc após a realização do mesmo, com boa adesão; 23 doentes (7%) não tinham critérios para início de TARVc.

Cerca de 26% dos doentes (n=55) tinham coinfecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e 5% (n=10) coinfecção pelo vírus da hepatite B (VHB). Trinta e dois por cento (32%) dos doentes (n= 68) tiveram

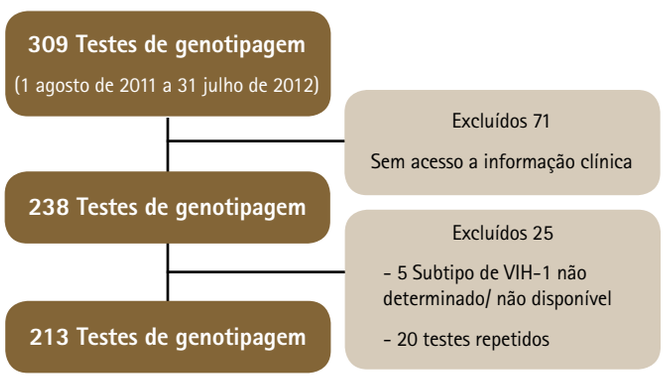


Figura 1: Seleção dos testes de genotipagem

pelo menos uma manifestação oportunista, sendo a tuberculose a mais prevalente (n=55, 25%), seguindo-se a pneumocistose (n=14, 7%), a toxoplasmose (n=10, 5%) e o Sarcoma de Kaposi (n=5, 2%).

Teste de genotipagem

O motivo de realização do teste foi a falência virológica na maioria dos casos (n=121, 57%). Nos restantes o teste foi realizado na avaliação inicial do seguimento em consulta ou em internamento.

Cerca de 44% (n=95) dos doentes têm subtipo B do VIH 1, seguindo-se o subtipo G (n=53, 25%), a forma recombinante A/G (n=22, 10%) e o subtipo C (n=12, 6%). Em 8% dos doentes (n=17) verificam-se outras formas recombinantes, sendo que um doente (<0.5%) tem a forma recombinante BG.

Na tabela 1 está descrita a relação dos vários subtipos de VIH 1 com o país de origem, com o modo de transmissão e com os fatores imunológicos.

Relação do subtipo do VIH 1 com o país de origem dos doentes

Verificou-se uma associação significativa entre o subtipo B do VIH 1 e a nacionalidade portuguesa (p=0.002, teste chi-quadrado), e a

nacionalidade brasileira (p=0.01, teste exacto de Fisher). A maioria dos doentes provenientes da Guiné-Bisau (n=9, 64%) não tinham subtipo AG, apesar de se ter verificado uma associação entre estes últimos (p=0.008, Teste exacto de Fisher). Os doentes provenientes de Moçambique estavam associados positivamente ao subtipo C de vírus (p<0.001, teste exato de Fisher).

Relação do subtipo do VIH 1 com o modo de transmissão da infeção

Na maioria dos doentes (n=51, 57%), o subtipo B não se associou de forma estatisticamente significativa à transmissão heterossexual do VIH-1 p=0.028 (teste chi-quadrado), nem à transmissão homossexual, p<0.001 (teste chi-quadrado). Nos doentes com subtipo C (n=10, 83%) a via de transmissão foi mais frequentemente heterossexual, p=0.026 (teste chi-quadrado). A história de utilização de drogas endovenosas no passado não se associou de forma estatisticamente significativa a nenhum dos subtipos de VIH-1 encontrados no estudo (p>0.05).

Relação do subtipo do VIH-1 com co- infeções e comorbilidade

A maioria dos doentes com subtipo G (n=32, 63%) não tinham coinfeção pelo vírus da hepatite C (VHC) (p=0.034, teste chi-quadrado). Os doentes com subtipo C (n=12, 100%) não estavam coinfetados por VHC, sendo este resultado estatisticamente significativo (p=0.039, teste exacto de Fisher). Não se verificou nenhuma relação estatisticamente significativa entre os diversos subtipos do VIH 1 com a coinfecção por vírus da hepatite B (VHB) (p>0.05).

TABELA I – ASSOCIAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS DE VIH-1 E CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS.

Subtipo VIH-1	País de origem		Via de transmissão VIH		Imunologia	
B n=90	**Portugal** n=74 (49%)	**p=0.002**[1]	**SexualHT** n=39(35%)	**p=0.028**[1]	CD4+>200 n=55(44%)	p=0.546[1]
	Angola tn=2 (14%)	**p=0.028**[1]	**SexualHM** n=27(71%)	**p<0.001**[1]	CD8+>800 n=53(41%)	p=0.583[1]
	Guiné-Bissau n=0	**p=0.001**[1]	UDEV n=23(37%)	p=0.329[1]	CD4+/CD8+>1 n=3(60%)	p=0.652[2]
	Moçambique n=2(29%)	p=0.701[2]	Transfusão n=1(33%)	p=1.000[2]	HLA B5701 n=6 (67%)	p=0.163[2]
	Brasil n=9 (82%)	**p=0.010**[2]				
G n= 51	Portugal n=38(25%)	p=0.515[1]	SexualHT n=28(25%)	p=0.648[1]	CD4+>200 n=29(23%)	p=0.762[1]
	Angola n=4 (29%)	p=0.146[2]	**SexualHM** n=3(8%)	**p=0.011**[1]	CD8+>800 n=29(22%)	P=0.484[1]
	Guiné-Bissau n=4(29%)	p=0.746[2]	UDEV n=19(31%)	p=0.142[1]	CD4+/CD8+>1 n=0	p=0.341[2]
	Moçambique n=0	p=0.2012	Transfusão n=1(33%)	p=0.562[2]	HLA B5701 n=1 (11%)	p=0.690[2]
	Brasil n=1(9%)	p=0.466[2]				
AG n=22	Portugal n=13(0.1%)	p=0.198[1]	SexualHT n=14(13%)	p=0.253[1]	CD4+>200 n=10(8%)	p=0.183[1]
	Angola n=0	p=0.370[2]	SexualHM n=2(5%)	p=0.381[2]	CD8+>800 n=11(8%)	P=0.262[1]
	Guiné-Bissau n=5(36%)	**p=0.008**[2]	UDEV n=6(10%)	p=0.841[1]	CD4+/CD8+>1 n=1(20%)	p=0.423[2]
	Moçambique n=0	p=1.000[2]	Transfusão n=0	p=1.000[2]	HLA B5701 n=1 (11%)	p=1.000[2]
	Brasil n=0	p=0.609[2]				
C n=12	**Portugal** n=4(3%)	**p=0.006**[2]	**SexualHT** n=10 (9%)	**p=0.026**[1]	CD4+>200 n=7(6%)	p=1.000[2]
	Angola n=3(21%)	**p=0.035**[2]	SexualHM n=1 (3%)	p=0.698[2]	CD8+>800 n=10(8%)	p=0.133[2]
	Guiné-Bissau n=1(7%)	p=0.568[2]	UDEV n=1(2%)	p=0.187[2]	CD4+/CD8+>1 n=0	p=1.000[2]
	Moçambique n=4(57%)	**p<0.001**[2]	Transfusao n=0	p=1.000[2]	HLA B5701 n=0	p=1.000[2]
	Brasil n=0	p=1.000[2]				
Outros RC n=17	Portugal n=10 (7%)	p=0.272[2]	SexualHT n=10(9%)	p=0.564[1]	CD4+>200 n=12(10%)	p=0.299[1]
	Angola n=2 (17%)	p=0.309[2]	SexualHM n=3(8%)	p=1.000[2]	CD8+>800 n=13 (10%)	p=0.174[1]
	Guiné-Bissau n=1(7%)	p=1.000[2]	UDEV n=5 (8%)	p=1.000[2]	CD4+/CD8+>1 n=0	p=1.000[2]
	Moçambique n=1(14%)	p=0.446[2]	Transfusão n=0	p=1.000[2]	HLA B5701 n=1 (11%)	p=0.539[2]
	Brasil n=1(9%)	p=1.000[2]				

1- Teste chi-quadrado 2- Teste exacto de Fisher

As percentagens (%) acima descritas estão em relação com o valor total do item analisado na coluna. Outros RC – outros recombinantes; Sexual HT – heterossexual; Sexual HM – homossexual, UDEV – utilização de drogas endovenosas

Não se verificou nenhum associação significativa entre o subtipo de VIH 1 e a história pregressa de manifestações oportunistas associadas ou fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial essencial, diabetes mellitus II ou cardiopatia isquémica prévia (p>0.05).

Mutações

Na tabela 2. estão descritas as mutações/polimorfismos encontrados nos testes de genotipagem dos doentes sem TARVc (n=92, 43%), tendo o mesmo sido realizado na avaliação inicial da doença por VIH. Destes, em 28 doentes (32%) não foi identificada qualquer mutação ou polimorfismo. Em 4 doentes (4%) foram identificadas mutações de alto grau de resistência aos INNTR, nomeadamente as mutações K103N (n=2) e G190A/S (n=2). O polimorfismo mais frequentemente observado foi a M36I, polimorfismo no codão 36 do gene da protease, presente em 40% dos doentes.

/ Discussão

Na população de doentes estudada o subtipo não B do VIH 1 foi mais frequente (56%), sendo o subtipo G o mais prevalente (25%), resultado que é concordante com outro estudo realizado em Portugal [5]. A mesma concordância se verificou com a proporção de subtipos recombinantes (18%, n=39), apesar da metodologia utilizada ter limitações na identificação dos mesmos [5]. Na Europa, tem-se verificado igualmente a mesma tendência, apesar de numa percentagem inferior (25%) [10] [11].

O subtipo AG e o subtipo A têm sido amplamente descritos na transmissão do VIH 1 na Guiné-Bissau[12]. Contudo, a maioria dos doentes provenientes da Guiné-Bissau, incluídos no presente estudo, não tinham o subtipo AG, provavelmente pelo facto de terem emigrado há muito tempo, podendo a infeção por VIH 1 já ter sido adquirida em Portugal. Contudo, não foi estudado o padrão de transmissão do vírus e a sua relação com o tempo de residência em Portugal e a nacionalidade do parceiro sexual. Um doente (<0.5%) tinha a

TABELA 2. MUTAÇÕES/POLIMORFISMOS DETETADOS NOS TESTES DE GENOTIPAGEM EM DOENTES SEM TARV (N=92).

Antecedentes Patológicos	Prevalência de mutações na população estudada
Inibidores da Transcriptase Reversa n=32	
K10E/I Não classificada	n=1 (3%)
V901V Não Classificada	n=2 (6%)
K103N Resistência alto grau NVP e EFV	n=2 (6%)
E138A Polimorfismos que pode diminuir susceptibilidade ETR e RPV em combinação com outras mutações de resistência INNTR	n=5 (16%)
E138G Mutação não-polimórfica associada a terapêutica com ETR e diminui a susceptibilidade à ETR e RPV em 2-3x	n= 1 (3%)
G190A Resistência de alto grau à NVP e intermédia ao EFV	n=1 (3%)
G190S Resistência alto grau NVP e EFV	n=1 (3%)
V179D/E ~1% em doentes sem terapêutica com INNTR. Reduz susecptibilidade à NVP e EFV em 2x. Pode diminuir susceptibilidade à ETR associada a outras mutações.	n=2 (6%)/ n=1 (3%)
V90I Polimorfismo comum que é selecionado pela ETR e RPV. Reduz a suscetibilidade à ETR quando associada a outras mutações de resistência aos INNRT.	n=1 (3%)
V106I Polimorfismo comum. Sinergismo com a mutação V179D na redução da susceptibilidade a NVP, EFV e possivelmente ETR	n=8 (25%)
V108I Reduz a susceptibildiade à NVP e EFV em 2x	n=1 (3%)
V118I ~2% doentes não tratados. Facilita menor susceptibilidade a INTR associada a TAMs	n=4 (13%)
T215S Não diminui a susceptibilidade aos INTR, mas surge de um vírus que tinha a mutação T215Y/F.	n=1 (3%)
Inbidores da protease (IP) n=109	
A71T/V Polimorfismos que ocorrem em 2-3% dos doentes sem TARVc	n=3 (3%)/ n=4 (4%)
L10I/V; L10F Mutações minor. Estão associadas a resistência à maioria dos IP quando estão presentes outras mutações. A mutação L10I/V ocorre entre 5-10% dos doentes não tratados. A mutação L10F é uma mutação não polimórfica, que se associa a suscetibilidade diminuida aos Ips com exeção do ATV/r, SQV/r e TPV/r.	n=9 (8%)/ n=5 (5%); n=1 (1%)
L90M Mutação major. Diminui a suscetibilidade ao NFV, SQV/r e ATV/r. Quando estão presentes outras mutações, diminui a susceptibilidade ao FPV/r e LPV/r.	n=1 (1%)
L33V Polimorfismo. Sem relação com terapêutica com IP ou resistência aos fármacos.	n=1 (1%)
K20I/R Mutações selecionadas, muito comumente pelo NFV. K20I é não-polimórfica. K20R é uma mutação muito polimórfica; pouca contribuição para diminuição da suceptibilidade aos IPs.	n=27 (25%)/ n=6 (6%)
M36I/L Fracamente associada a resistência aos IPs nos vírus do sub-tipo B, quando associada a outras mutações. A Mutação M26L é incomum e de significado incerto.	n=44 (40%)/ n=4 (4%)
V11I Mutação minor/selecionada. Fraca associação a diminuição da suscetibilidade ao FPV/r e DRV/r.	n=2 (2%)
T74S Associada a suscetibilidade diminuída ao NFV. Ocorre em 5% dos doentes com sub-tipo de vírus C não tratados.	n=1 (1%)
E34Q Não classificada	n=1 (1%)

NVP – Nevirapina, EFV – *Efavirenz*, RPV – Rilpivirina, INNTR – inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, ATV/r – Atazanavir potenciado com ritonavir, DRV/r – Darunavir potenciado com ritonavir, FPV/r – fosamprenavir, LPV/r – lopinavir potenciado com ritonavir, potenciado com ritonavir, NFV – Nellfinavir, SQV/r – saquinavir potenciado com ritonavir, IP – inibidores da protease

forma recombinante BG, que foi descrita pela primeira vez em Portugal, em 2002 [13].

Verificou-se elevada prevalência de mutações/polimorfismos nos testes de genotipagem do VIH 1, em doentes sem TARvc, enquanto que em apenas 32% se identificou infeção por estirpe selvagem de VIH1, ou seja, não se identificaram mutações genotípicas. Contudo, em 4% dos doentes as estirpes víricas identificadas apresentavam resistência de alto grau a INNTR. Num estudo realizado em Portugal em 2003,em cerca de 8% dos doentes foram identificadas estirpes víricas com mutações associadas a resistência a INNTR. [5] A percentagem mais baixa encontrada no presente estudo poderá traduzir uma tendência para a diminuição da transmissão de vírus associados a resistência, relacionado eventualmente com estratégias atuais de terapêutica mais eficazes. Em nenhum doente foram identificadas mutações associadas com resistência a IP. Verificou-se, também, associação entre o subtipo B de VIH-1 e a presença de mutações/polimorfismos.

O presente estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente, a não realização de análise genética e de estudo de pelo menos dois genes na caracterização do subtipo de vírus, o facto de compreender apenas a avaliação de testes de genotipagem efetuados durante 1 ano e, tendo em conta a metodologia utilizada de revisão retrospetiva dos processos clínicos, a dificuldade de análise de aspetos epidemiológicos pela falta de registo de informação clínica nos mesmos.

O conhecimento do genotipo viral e das mutações associadas a resistência aos anti-retrovíricos é fundamental para o tratamento adequado dos doentes com infeção por VIH. A realização do teste de genotipagem é custo-efetiva quando a transmissão de vírus com resistência é superior a 1 a 5%. Em conclusão, a realização de testes de genotipagem está recomendada na avaliação inicial de todos os doentes, assim como quando ocorre falência do tratamento anti-retrovírico [14]

/ Bibliografia

1. Lessells, R., Katzenstein, DK. and de Oliveira, T.. "Are subtype differences important in HIV drug resistance?" *Curr Opin Virol* 2012; 2(5): 636-643.

2. Tebit, D. and Arts EJ.. "Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat the disease." *Lancet Infect Dis* 2011, Jan 11(1):45-56.

3. Kiwanuka, N.L., Robb, M., Kigozi, et al.. "Effect of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection." *J Infect Dis* 2008; 197(5): 707-13.

4. Departamento de Doenças Infecciosas Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica. Infeção VIH/SIDA: "A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2011." Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2012. Documento VIH/SIDA nº 143: 5-21.

5. Palma, AC., Araújo, F., Duque, V.; Borges, F., Paixão, MT., Camacho, R.. "Portuguese SPREAD Network., Molecular epidemiology and prevalence of drug resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Portugal." *Infect Genet Evol* 2007; 7(3): 391-8.

6. Yaotsè, DA., Nicole, V., Roch, NF., Mireille, PD., Eric, D. and Martine, P., "Genetic characterization of HIV-1 strains in Togo reveals a high genetic complexity and genotypic drug-resistance mutations in ARV naive patients." *Infect Genet Evol* 2009; 9(4): 646-52.

7. Boden, D., Hurley, A., Zhang, L., et al.. "HIV-1 drug resistance in newly infected individuals." *JAMA* 1999; 282(12): 1135-41.

8. Sprinz, E., Netto, EM., Patelli, M., et al.. "Primary antiretroviral drug resistance among HIV type 1-infected individuals in Brazil." *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25(9): 861-7.

9. Wensing AM., van de Vijver DA., Angarano G., et al.. "Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management." *J Infect Dis* 2005; 192(6): 958-66.

10. Chaix, M., Seng, R., Frange, P., et al., "for the ANRS PRIMO Cohort Study Group. Increasing HIV-1 Non-B Subtype Primary Infections in Patients in France and Effect of HIV Subtypes on Virological and Immunological Responses to cART." *Clin Infect Dis* 2013; 56(6):880-7.

11. Bannister, W., Ruiz, L., Loveday, et al., "EuroSIDA Study Group. HIV-1 subtypes and response to combination antiretroviral therapy in Europe." *Antivir Ther* 2006; 11(6): 707-15.

12. Esbjörnsson, J., Mild, M., Månsson, F., Norrgren, H. and Medstrand, P.. "HIV-1 molecular epidemiology in Guinea-Bissau, West Africa: origin, demography and migrations." *PLoS One* 2011;6(2):e17025.

13. Duque, V., Holguín, A., Silvestre, M., González-Lahoz, J. and Soriano, V.. "Human immunodeficiency virus type 1 recombinant B/G subtypes circulating in Coimbra, Portugal." *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(5): 422-5.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Actualização e novos desafios na coinfecção pelos vírus VIH e VHB

HIV/HBV co-infection- State of the Art and new challenges

Correspondência:
Cristina Valente
Serviço de Doenças Infecciosas-CHUC-HG
Coimbra
Rua Miguel Torga 202-3ºI
3030-165-Coimbra
Telefone: +351 91 4505011
e-mail: cristinaasvalente@gmail.com

Artigo recebido em
2013-02-11

Artigo aceite para publicação em
2013-03-06

/ Resumo

Na era da terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz (HAART), assistiu-se a um decréscimo no número de mortes associadas ao Síndroma da Imunodeficiência Humana e a um aumento da morbilidade e mortalidade devidas à doença hepática associada aos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC). Apesar da controvérsia acerca das interacções entre o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e o VHB, há claramente uma evolução mais desfavorável da doença hepática na presença dos dois vírus.
Esta revisão aborda as interacções entre o VIH e o VHB, o impacto da Hepatite B oculta, as formas de avaliação da fibrose, incluindo técnicas não invasivas, a influência da HAART na evolução da doença hepática, recomendações no tratamento destes indivíduos, bem como novas técnicas de monitorização do tratamento e medidas de intensificação terapêutica, no caso de detectabilidade do ADN-VHB nestes indivíduos.

Palavras-chave: VIH, VHB, Doença hepática

/ Abstract

Since the advent of high active anti-retroviral therapy for human immnunodeficiency virus (HIV), there has been a significant decrease in deaths related to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and an increase in liver-related morbidity and mortality due the co-infection with chronic hepatitis B and C viruses. In spite of some controversial about the interactions between HIV and HBV, there is a negative impact in liver disease in the presence of both virus.
This review will discuss the interactions between HIV and HBV, the impact of occult hepatitis B infection, assessment of liver fibrosis, including non-invasive tools, the influence of anti-retroviral therapy on liver disease, recent recommendations for treatment of HIV/HBV coinfected individuals as also new tools for monitoring treatment and some controversial issues regarding intensification of therapy in cases of HBV detectable viremia.

Key words: *HIV, HBV, Hepatic disease*

/ Introdução

Na era da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (HAART), a doença hepática constitui a causa mais comum de morte não associada ao VIH (vírus da imunodeficiência humana).[1]

A infecção simultânea pelo VIH e vírus da hepatite B (VHB) é comum, devido ao facto destes dois vírus partilharem as vias de transmissão [2,3,4]. Estima-se que haja cerca de 400 milhões de portadores do VHB em todo o mundo e cerca de 36 milhões de infectados pelo VIH, presumindo-se que cerca de 4-8 milhões estejam coinfectados por estes dois vírus. Na Europa ocidental a prevalência é de 6-9%[3,5,6,7], no entanto estas taxas atingem valores mais elevados em áreas onde a Hepatite B tem maior endemicidade, tais como na África sub-sahariana e Ásia[8,9]. Também a via de transmissão condiciona diferentes prevalências, sendo estas mais elevadas em homossexuais masculinos e utilizadores de drogas endovenosas (UDEV) [9] e menores em heterossexuais[10]. Em Portugal, alguns dados revelam taxas de prevalência entre 2,7 e 5%[11].

/ História natural e patogénese da doença hepática

Tem sido claramente demonstrada a maior prevalência de doença hepática e de mortalidade associada ao fígado, nos indivíduos coinfectados VIH/VHB2,[12,13,14,15], comparativamente com os monoinfectados pelo VHB[16,17] ou pelo VIH[5,6,18]. A coexistência destes dois vírus revelou claramente um efeito deletério, causando um risco de mortalidade relacionada com o fígado cerca de 17 vezes superior, comparativamente com os monoinfectados pelo VIH ou VHB[5].

A patogénese da doença hepática nestes doentes não é bem conhecida, mas é provavelmente multifactorial, envolvendo factores relacionados com a toxicidade dos fármacos, acção directa do VIH e do VHB sobre as células hepáticas, resposta imune defeituosa, entre outros[19]. O VIH pode infectar directamente as células estreladas do fígado, onde a sua replicação promove uma activação celular e consequente fibrogénese através dos depósitos de colagénio[19]. A disfunção imune na coinfecção VIH/VHB pode também contribuir para uma doença hepática mais acelerada, pela menor resposta dos CD4 específicos no controlo do VHB[20]. A activação imune também contribui para a lesão hepática: a infecção VIH leva a uma deplecção das células imunes da mucosa intestinal, incluindo os CD4, o que facilita a translocação microbiana e aumento das citoquinas pro-inflamatórias, factores que levam à doença hepática crónica[21].

A hepatite B no contexto do VIH apresenta-se com níveis mais elevados de DNA-VHB, menores taxas de perda de AgHBs e do AgHBe, menor seroconversão "e" e "s", e maior evolução para cronicidade (>20%)[13,22,23,24], especialmente em indivíduos com maior deplecção de CD4[13]. Existe também um maior risco de reactivação no caso dos Portadores Inactivos[25], uma maior e mais rápida progressão da fibrose, evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, em idades mais jovens [5, 6,26, 27, 28,29].

O efeito do VHB, sobre a história natural da infecção VIH continua uma questão controversa: enquanto uns estudos mostraram alguma aceleração da doença[30], outros não demonstraram que o VHB pudesse ter efeito na progressão da doença VIH/SIDA e na maior mortalidade[6,31,32,33]. No entanto, numa análise realizada em 2352 indivíduos com seroconversão recente para o VIH, verificou-se que as taxas de eventos de SIDA e de mortalidade foram respectivamente de 2.43, 3.27, 3.75 e 5.41 nos doentes sem VHB, VHB resolvida, nos indivíduos com anti-HBc isolado e nos portadores crónicos do AgHBs. A conclusão deste estudo demonstrou claramente o impacto negativo do VHB sobre o VIH[34].

Uma meta-análise que envolveu 11 estudos e 12382 doentes demonstrou um impacto importante da coexistência dos 2 vírus na mortalidade destes doentes, associada ou não com a doença hepática[31].

Outros factores, tais como o genótipo G do VHB, a duração da infecção pelo VIH, a exposição ao *efavirenz*[35] e a superinfecção pelo vírus da hepatite Delta (VHD)[36], foram identificados como associados a uma fibrose mais avançada.

Numa *cohort* de 107 doentes coinfectados, verificou-se que a doença hepática avançada ocorreu sobretudo em indivíduos com marcada citólise, traduzida pela elevação das transaminases, sobretudo da AST, o que constitui uma noção completamente oposta à verificada por outros autores[37]. Habitualmente as transaminases tendem a ser mais baixas na coinfecção, apesar da presença de fibrose, devido à falha do sistema imunológico ou ao facto de haver uma actividade necro-inflamatória mais reduzida. Também na infecção pelo VIH e VHC (vírus da Hepatite C), várias publicações demonstraram que estes últimos podem ter transaminases normais e doença hepática avançada, em percentagens de 20-29% dos casos, atribuídas ao facto da imunodeficiência limitar a citólise hepática[19].

Apesar de todas estas controvérsias, a coexistência destes dois vírus tem de um modo geral um impacto negativo na evolução da doença hepática.

/ Infecção B oculta (IBO)

A Infecção B oculta define-se como a presença do DNA-VHB sem AgHBs no soro.

As prevalências são diversas (10-45%)[38, 39,40, 41,42], consoante as diferentes áreas do globo. Na Europa, esta prevalência estima-se ser de 0,6%[42]. As diferentes técnicas e sua sensibilidade, podem também estar na origem destas diferentes taxas de prevalência[43]. Habitualmente a IBO cursa com baixas virémias (< 103), muitas vezes intermitentes[44].

A presença do marcador anti-HBc isolado parece ser mais comum em coinfectados do que em [45], podendo traduzir uma deplecção imunológica no caso da coinfecção pelo VIH[46,47]. O significado clínico deste marcador isolado não é bem claro, no entanto casos de reactivação e seroreversão (reaparecimento do AgHBs e ADN-VHB em indivíduos com infecção resolvida) têm sido descritos em indivíduos VIH positivos[48]. Este acontecimento foi também reportado após descontinuação da terapêutica com Lamivudina (LAM)[49].

Apesar de estar demonstrada a associação entre a Hepatite B Oculta e o maior risco de carcinoma hepatocelular em indivíduos infectados pelo VHC[50], o seu impacto na infecção VIH não está bem determinado.

/ Avaliação da Fibrose

A biopsia hepática (BH) continua a ser o *gold standard* na avaliação do grau de fibrose hepática, permitindo também conhecer a actividade necroinflamatória e eventuais co-morbilidades que possam alterar o prognóstico ou comprometer o tratamento.

Os métodos não invasivos têm-se tornado mais acessíveis e mais frequentemente aplicados, por serem mais fáceis de realizar, melhor aceites pelos doentes, permitindo ainda a sua repetição ao longo do tempo. A elasticidade hepática medida pela Elastrografia Transitória (ET) (FibroScan®) está validada para a Hepatite C, no entanto há que ter em conta que o score de fibrose não é certamente o mesmo para todas as etiologias. A própria fibrose é do tipo macronodular no caso da hepatite B, enquanto aquela associada ao VHC é de tipo micronodular [51].

Num trabalho recente realizado em França numa população de doentes coinfectados pelo VIH/VHB foi realizada a BH e a ET com o intuito de verificar a concordância dos dois exames na avaliação da fibrose[52], tendo sido também proposto um algoritmo combinando a ET com um marcador bioquímico. Usando um *cut-off* de 5,9 KPa >F2 e de 7,6 KPa para >F3, a precisão do diagnóstico foi de 83% e 86% respectivamente.

Este estudo concluiu haver uma correlacção significativa entre a elastografia e o score de Metavir na avaliação da fibrose (<0,0001). Também a conjugação da ET e do Fibrotest® permitiu concluir que 97% dos doentes estavam bem classificados de acordo com este algoritmo, o que poderá permitir a redução da realização de BH em 67% dos casos[52].

Muitos marcadores bioquímicos têm sido desenvolvidos, incluindo marcadores directos ou indirectos da degradação da matriz extracelular. Inicialmente estudados na hepatite C e posteriormente estendidos a outras doenças hepáticas devido à facilidade de execução, não estão ainda validados, no caso da coinfecção VIH/VHB. Bottero estudou onze marcadores[51] em doentes coinfectados VIH/VHB, concluindo que só três (Fibrotest®, Fibrometer® e Hepascore®) (Quadro I) mostraram estar associados com exactidão a graus mais avançados de fibrose. Avaliando o desempenho global destes testes, os autores demonstraram que 50% dos doentes estavam correctamente classificados em termos de fibrose com a utilização destes métodos.

/ Efeito da terapêutica anti-retroviral (HAART)

Os objectivos do tratamento na coinfecção VIH/VHB são os mesmos das respectivas monoinfecções, ou seja a supressão da replicação viral eficaz e mantida, com o objectivo de reduzir o risco de progressão da fibrose. Foi demonstrada a melhoria da função hepática em indivíduos coinfectados VIH/VHB com cirrose após o início de TARV contendo Tenofovir (TDF)[53]. Também num estudo realizado em 92 doentes, verificou-se ao fim de um período médio de *follow-up* de 35 meses, uma melhoria da fibrose hepática, com menores taxas de descompensação e morte em indivíduos tratados com análogos dos núcleos(t)idos[54].

Em coinfectados VIH/VHB, o início precoce de HAART incluindo fármacos com dupla actividade anti-VIH e VHB é a atitude recomendada. O TDF é o fármaco preferido devido à elevada potência e alta barreira genética. O que nunca ficou definitivamente esclarecido foi se a combinação de TDF e LAM

QUADRO I – VARIÁVEIS USADAS PARA CALCULAR OS SCORES

	Bil	GGT	Hap	a2M	Apo	Hyl	AST	Plq	TP	U	Id	sexo
Fibrotest	x	x	x	x	x						x	x
Hepascore	x	x		x		x					x	x
Fibrometer				x		x	x	x	x	x	x	

[Abreviaturas: Bil:bilirrubina total; Hap: haptoglobulina;a2M: a2-macroglobulina; Apo: apolipoproteina A1; Plq: plaquetas; TP: tempo de protrombina; Id: idade]

seria mais potente do que a terapêutica isolada com TDF[55,56,57], no entanto as recomendações da EACS sugerem que a terapia dupla deve ser a utilizada nestes doentes[58].

Se o TDF estiver contraindicado, o Entecavir (ETV) pode ser utilizado incluído no esquema terapêutico e nestes casos, o uso de LAM ou FTC (Emtricitabina) deve ser evitado devido ao risco das resistências cruzadas[59,60].

O Entecavir é um análogo da guanosina com grande eficácia no tratamento do VHB isolado ou na coinfecção VIH/VHB associado à HAART. O seu uso em monoterapia nos coinfectados está absolutamente contraindicado devido ao facto deste fármaco ter actividade anti-VIH. Em 2 trabalhos ficou demonstrado que, não só leva a um declínio do ARN-VIH, como induz a emergência da rtM184V, o que está claramente associada a uma diminuição da susceptibilidade à Lamivudina [61,62].

O papel do ETV nos coinfectados pode ser importante em casos de resistência à Lamivudina (R-LAM) ou intolerância ao Tenofovir. A segurança e eficácia desta estratégia foram demonstradas em 65 indivíduos coinfectados com R-LAM[63], no entanto esta atitude deve ser cautelosa, em função da resistência cruzada entre LAM e ETV, devendo ser a terapêutica combinada com TDF, a estratégia mais adequada.

A Telbivudina (LdT) é um análogo nucleósido, com grande actividade anti-VHB, no entanto apresenta resistência cruzada com a LAM[64]. Num caso descrito sob tratamento com LdT e Adefovir[65], verificou-se um declínio no RNA-VIH, tendo sido difícil atribuir a responsabilidade do efeito anti-VIH. Actualmente este fármaco não consta das recomendações no tratamento de coinfectados VIH/VHB[58].

A identificação de uma mutação A194T num doente VIH+, não controlado, sob TDF, parece condicionar uma diminuição da susceptibilidade a este fármaco[66], no entanto mais dados são necessários para que seja demonstrado o impacto clínico desta mutação[67].

Em casos de disfunção renal, a dose de TDF pode ser ajustada de acordo com a *clearance* da creatinina, salientando-se que um valor <10ml/min, contraindica este fármaco por absoluto[68]. No entanto, devido às escassas alternativas terapêuticas e pelo risco de reaparecimento da replicação do VHB, a descontinuação do TDF deve ser evitada, sempre que possível[69].

O Interferon Peguilado tem um efeito modesto sobre o VIH, mas não condiciona resistência. Os resultados de eficácia com o PEGIFN foram desapontadores, quer de forma isolada, quer em associação com fármacos orais (Adefovir e Tenofovir)[70,71].

/ Recomendações terapêuticas

O esquema terapêutico deve incluir 2 fármacos com dupla actividade contra o VIH e VHB, ou seja o TDF e o FTC ou 3TC (Lamivudina).

Há 3 situações distintas a ter em conta quando se pretende iniciar terapêutica nestes doentes:

1) Se o doente tem cirrose a terapêutica anti-retrovírica deve ser iniciada, independentemente do nível de CD4 e ou de ALT[58];

2) O doente tem indicação para tratamento do VHB (ADN-VHB >2000 UI/ml) mas não do VIH (CD4 > 500 cel/mm3): neste caso é recomendada a HAART precoce incluindo sempre TDF+FTC/3TC. É também fortemente recomendada HAART em caso de fibrose avançada (F2/F3), mesmo que níveis de ADN-VHB <2000UI/ml e transaminases normais[58]. Há indivíduos que poderão ter eventualmente indicação para PEGIFN durante 48 semanas, o que pode constituir uma solução nos que não estão dispostos a iniciar a terapêutica anti-retrovírica. Os melhores candidatos à sua utilização são aqueles com genótipo A, ALT elevada (>3x LSN) e baixos níveis de DNA-VHB (< 6 log).

3) O doente tem indicação para tratamento do VIH (CD4<500 cél/mm3 ou doença sintomática): nestes casos a terapêutica com TDF+FTC/3TC deve estar incluída no esquema anti-retrovírico[58].

/ *Screening* e vigilância

Em todos os indivíduos VIH positivos, deve ser feita a pesquisa do AgHBs, anti-HBc e anti-HBs. Em caso de anti-HBc isolado deve pesquisar-se o ADN-VHB. Todos os indivíduos susceptíveis devem ser vacinados, apesar da resposta imune ser particularmente pobre naqueles com um nível de CD4<200 cél/mm3[72].

Em coinfectados com cirrose recomenda-se a ecografia e alfa-fetoproteína de 6/6 meses. Nos que não têm cirrose é muito importante uma vigilância mais atenta, particularmente em indivíduos com ADN-VHB > 2000 IU/ml e CD4 < 100 cél/mm3, bem como em caso de história familiar de carcinoma hepatocelular [24] .

Na presença de cirrose, deve ser realizada uma endoscopia digestiva alta, que deve ser repetida ao fim de 1 ano, no caso da presença de varizes; na sua ausência o exame deve ser repetido 3-4 anos depois[58].

Um Teste de Resistência deve ser realizado na presença de falência

virológica ou sempre que haja reaparecimento do ADN-VHB em doente previamente suprimido[58].
A vigilância sob tratamento deve basear-se na realização do ADN-VHB (cada 6 meses) e da serologia (anual), com o objectivo de identificar doentes com reaparecimento da virémia e aqueles em que a *clearance* do antigénio "s" ou "e" possa ter ocorrido.
A seroconversão espontânea do AgHBe é muito menos comum na coinfecção[73], podendo no entanto, atingir percentagens superiores, durante o tratamento anti-retroviral (33% após 48 semanas)[57]. Numa avaliação realizada em 72 doentes com um período de *follow-up* de 3 anos, verificou-se uma *clearance* do AgHBs em 5,5% dos casos e do AgHBe em 17,6% dos mesmos, havendo uma clara relação entre a seroconversão e o maior tempo de HAART[74].
A cessação da terapêutica anti-retroviral após seroconversão do AgHBe não está recomendada e portanto o tratamento deve ser indefinido [19,75,76].

/ *Flares* das transaminases

A elevação das AST e ALT durante a HAART pode ter várias etiologias [19,59,77] (Tabela 2)
A Síndrome de Recuperação Imune (SRI) define-se como um agravamento da infecção VIH, seguindo-se à HAART, podendo ocorrer em 10-30% dos indivíduos, particularmente nos que tinham valores de CD4 <100 cél/mm3 prévios à terapêutica, surgindo habitualmente nos primeiros 4 meses após início da terapêutica [78].
A resposta do sistema imune, recentemente recuperado, pode resultar numa marcada actividade inflamatória, sobretudo em indivíduos com valores muito elevados de ADN-VHB e de ALT antes da HAART[57]. Ocasionalmente a seguir à SRI, ocorre a seroconversão "e" ou "s", o que traduz um controlo sobre o VHB[79]; no entanto, na presença de cirrose, pode ocorrer uma descompensação hepática grave[19]. Uma potencial estratégia para reduzir o risco de SRI em indivíduos com maior risco, seria a de utilizar inicialmente um fármaco com actividade anti-VHB (ex: Adefovir) e depois iniciar ART[19], no entanto esta atitude não está recomendada.
Uma descontinuação da terapêutica pode levar a uma reactivação da hepatite B, podendo ocorrer desde flares das transaminases até situações potencialmente fatais. Em nenhuma circunstância, se se pretende suspender a HAART, se deve retirar os fármacos com actividade anti-VHB, ou seja pelo menos um deve ser mantido.

/ Papel da quantificação do AgHBs e do AgHBe

A quantificação do AgHBs (qAgHBs) e do AgHBe (qAgHBe) é também uma área de interesse na infecção VIH. O declínio dos níveis de ambos pode predizer a resposta à terapêutica e subsequentemente a seroconversão"e" e "s" [19, 80].
A maioria dos doentes pode encontrar-se perfeitamente controlado sob terapêutica com TDF e no entanto nunca perder o antigénio "s" ou "e", daí que novos marcadores de eficácia terapêutica estejam a ser explorados. Num estudo recente verificou-se um ligeiro declínio da quantificação do AgHBs, ao fim de 30 meses de *follow-up*, mas sobretudo em indivíduos com níveis basais baixos prévios à terapêutica[81]. O significado clínico destas quantificações, no campo da infecção VIH continua em estudo.

QUADRO II- CAUSAS POSSÍVEIS DE ELEVAÇÃO DAS TRANSAMINASES EM COINFECTADOS VIH/VHB
Toxicidade directa do fármaco
-dose cumulativa (ex: nevirapina)
-reacção de hipersensibilidade (ex: nevirapina, abacavir)
-toxicidade mitocondrial (ex: didanosina, zidovdina, stavudina)
-mecanismo deconhecido (ex: darunavir)
Síndroma de restauração imune
Seroconversão/seroreversão do AgHBs ou do AgHBe
Selecção de mutações de resistência
Descontinuação terapêutica
Superinfecção por VHA,VHC,VHD ou outras infecções
Outras causas (álcool, toxicidade de outros fármacos, fígado gordo) 4

(adaptado de Iser D-19)

/ Coinfecções

Não é de surpreender que os indivíduos VIH positivos, estejam coinfectados com outros vírus (VHC, VHD), visto partilharem vias de transmissão. No caso do vírus da hepatite Delta (VHD), este torna-se predominante suprimindo a replicação do VHB e do VHC e acelerando a evolução da fibrose hepática [82,83,84].
Em Espanha a superinfecção pelo VHD ocorre em cerca de 1/5 dos indivíduos AgHBs positivos e é responsável por cerca de metade dos casos de descompensação hepática[54].
A resposta ao tratamento do VHD é muito pobre nestes indivíduos, de forma que o tratamento do VHB com nucleós(t)idos pode ser uma estratégia, ao conseguir uma seroconversão do AgHBs e consequentemente uma negativação do ARN-VHD.

/ Prevenção

Nos indivíduos VIH positivos, está recomendado um esquema vacinal aos 0,1 e 6 meses, podendo considerar-se dose dupla (40µg) em casos de grave imunodepressão ou não respondedores a esquema inicial. Nesta população de doentes, os títulos de anticorpos (AcHBs) são habitualmente baixos[85] e menos duradouros. Estas taxas de resposta diminuem com o baixo valor de CD4 e altos níveis de RNA-VIH[86,87,88]. Preferencialmente nestes indivíduos, a HAART deve ser iniciada e a vacinação contra a hepatite B deve ser proposta após a recuperação imune (i.e. CD4>

200 cél/mm3). O anti-HBs deve ser avaliado 2 a 4 semanas após o esquema vacinal e em caso de anti-HBs <10 UI/ml um segundo esquema vacinal deve ser proposto. Aqueles que não obtenham seroconversão devem ser testados anualmente[58], não estando recomendado mais nenhuma dose de vacina.

/ Questões em aberto

O TDF é actualmente a opção mais eficaz a usar em terapêutica combinada nos indivíduos coinfectados pelo VIH/VHB, verificando-se que mais de 95% dos indivíduos estão suprimidos ao fim de 5 anos[89]. Nos que não obtém a supressão virológica, não está bem definida qual a atitude a tomar.
Duas recentes publicações demonstraram que em indivíduos sem supressão da virémia sob TDF, a intensificação com ETV, poderá ser uma atitude razoável, particularmente naqueles com maior risco de progressão da doença hepática[90, 91], para além do benefício de prevenir o desenvolvimento de resistências. No primeiro trabalho, em 13 doentes AgHBe+ com experiência prévia ao TDF, FTC e LAM, foi adicionado ETV ao Truvada®, e ao fim de um tempo médio de 72 semanas, 38% dos doentes atingiram a indetectabilidade do ADN-VHB[90]. No outro estudo que englobou 10 doentes previamente experimentados e com virémias persistentes, a terapêutica foi intensificada com ETV 1 mg/dia em 5 doentes, tendo-se verificado negativação da virémia em todos eles após as 48 semanas[91].
As estratégias de intensificação com ETV apontam para resultados promissores mas mais estudos são necessários para esta confirmação.

/ Bibliografia

1. The Data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group: "Factors associated with specific causes amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study." *AIDS* 2010; 24:1537-48

2. Gilson RJC, Hawkins AE, Beecham MR, et al: "Interactions between HIV and hepatitis B in homosexual men: effects on the natural history of infection." *AIDS* 1997; 11: 597-606

3. Kellerman SE, Hanson DI, Mcnaghten AD, Fleming PL: "Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects." *J Infect Dis* 2003; 188: 571-7

4. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al: "Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study." *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41

5. Thio C, Seaberg E, Skolasky R, et al: "HIV-1 hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)." *Lancet* 2002; 360:1921-6

6. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al: "Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort." *AIDS* 2005; 19: 593-601

7. Puoti M, Airoldi M, Bruno R, et al: "Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects." *AIDS Rev* 2002; 4(1):27-35

8. Thio C: "Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. Sem Liver Dis 2003; 23:125-36

9. Koziel MJ, Peters MG: Viral hepatitis in HIV infection." *N Eng J Med* 2007; 356: 1445-54

10. Nunez M, Soriano V: "Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV." *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 374-82

11. Velez J, Nunes S: "Coinfecção VIH/VHB-experiência de um centro." *Coinfecção VIH/Hepatites* 2011, 6: 4

12. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, et al: "Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic." *Clin Infect Dis* 2004; 38:1471-7

13. Colin JF, Hawkins AE, Beecham MR, et al: "Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men." *Hepatol* 1999; 29:1306-10

14. Sellier P, Schnepf N, Jarrin I, et al: "Description of liver disease in a cohort of HIV/HBV coinfected patients." *J Clin Virol* 2010; 47: 13-7

15. Puoti M, Torti C, Bruno R, et al: "Natural history of chronic hepatitis B in coinfected patients." *J Hepat* 2006; 44: S65-70

16. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M: "Serological and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus." *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-68

17. Amin J, Law MG, Bartlett M, et al: "Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study." *Lancet* 2006; 368: 938-45

18. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, et al. "Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: A cohort study." *AIDS* 2004; 18: 2039-45

19. Iser DM, Lewin SR: "Futures directions in the treatment of HIV-HBV coinfection." *HIV Ther* 2009, 3(4): 405-15

20. Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, et al: "Reduced hepatitis B virus-specific CD4+T-cell responses in human immunodeficiency virus type 1-HBV co-infected individuals receiving HBV-active antiretroviral therapy." *J Virol* 2005; 79: 3038-51

21. Brenchley J, Price D, Schaecher T, et al: "Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection." *Nat Med* 2006; 12:1365-71

22. Hadler SC, Judson FN, O'malley PM, et al: "Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection." *J Infect Dis* 1991; 163: 454-9

23. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B: "The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state." *J Infect Dis*1991; 163: 1138-40

24. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, et al: "Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection." *Lancet* 2011; 377: 1198-1209

25. Horvath J, Raffanti SP: "Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses." *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47

26. Thio CL, Netski DM, Myung J, et al: "Changes in hepatitis B virus DNA levels with acute HIV infection." *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1024-29

27. Soriano V, Puoti M, Peters M, et al: "Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-hepatitis B virus international panel." *AIDS* 2008; 22: 1399-1410

28. Brook M, Gilson R, Wilkins E: "British HIV Association guidelines on HIV and chronic hepatitis: coinfection with HIV and hepatitis B virus infection." *HIV Med* 2005; 6: 84-95

29. Brau N, Fox RK, Xiao P, et al: "Presentation and outcome of hepatocelular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study." *J Hepatol* 2007; 47: 527-37

30. Eskild A, Magnus P, Peterson G, et al: "Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS." *AIDS* 1992; 6:571-4

31. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al: "Impact of Hepatitis B virus infection on thr progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis." *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1763-71

32. Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, et al: "Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS." *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 11-5

33. Osborn MK, Guest JL, Rimland J: "Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease." *HIV Med* 2007; 8:271-9

34. Chun HM, Reediger MP, Hullsiek KH, et al: "Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters." *J Infect Dis* 2012, 205: 185-93

35. Lacombe K, Massari V, Girard PM, et al: "Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV." *AIDS* 2006; 20: 419-27

36. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, et al: "Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study." *Clin Infect Dis* 2007; 44: 988-95

37. McGovern B: "The epidemiology, natural history and prevention of hepatitis B, implications of HIV coinfection." *Antiviral Ther* 2007; 12(S3): H3-H13

38. Piroth L, Binquet C, Vergne M, et al: "the evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients." *J Hepat* 2002; 36: 681-6

39. Santos EA, Yoshida CF, Rolla VC, et al: "Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 92-8

40. Shire NJ, Rouster SD, Rajicic N, et al: "Occult hepatitis B in HIV-infected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36; 869-75

41. Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, et al: "Lack of "occult" hepatitis B virus infection in HIV-infected patients." *AIDS* 2002; 16: 2099-2101

42. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, et al: "Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine study, 2002-2003." *Clin Infec Dis* 2005, 40: 750-53

43. Raimondo G, Pollicano T, Cacciola I, et al: "Occult hepatitis B virus infection." *J Hepatol* 2007; 46: 160-170

44. Hofer M, Joller-Jamelka HI, Grob PJ, et al: "Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only." *Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 6-13

45. Jardim RN, Gonzales NS, Pereira JS, et al: "Occult hepatitis B virus infection in immunocompromised patients." *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 300-5

46. Tsui J, French A, Seaberg E, et al: "Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women." *Clin Infect Dis* 2007; 45: 736-40

47. Cohen SJW, Velema M, Schuurman R, et al: "Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy." *J Med Virol* 2009; 81: 441-5

48. Clark SJ, Creighton S, Horner M, et al: "Reactivation of latent hepatitis B virus infection with HIV-related immunosuppression." *Int J STD AIDS* 2006; 17(1): 67-9

49. Constantini A, Marinelli K, Biagioni G, et al: "Molecular analysis of hepatitis B (HBV) in an HIV co-infected patient with reactivation of occult HBV infection following discontinuation of lamivudine-including antiretroviral therapy." *BMC Infect Dis* 2011; 11:310-6

50. Chemin I, Zoulim F: "Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma." *Cancer Lett* 2008; 286:52-9

51. Bottero J, Lacombe K, Guecho J, et al: "Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients." *J Hepatol* 2009; 50: 1074-83

52. Miailhes P, Pradat P, Chevallier A, et al: "Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients." *J Vir Hepat* 2011; 18:61-9

53. Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ: "Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir." *Antivir Ther* 2007; 12: 119-22

54. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, et al: "Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues." *AIDS* 2011; 25: 73-9

55. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al: "A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfected antiretroviral naïve individuals in Thailand." *Hepatol* 2008; 48: 1062-9

56. Piroth L, Pol S, Lacombe K, et al: "Management and treatment of chronic hepatitis B infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study." *J Hepatol* 2010; 53: 1006-12

57. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, et al: "Combination HBV therapy is linked with greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfected individuals." *AIDS* 2009; 23:1707-15

58. EACS-European AIDS Clinical Society-guidelines 2011; version 6.0

59. Price JC, Thio CL: "Liver disease in the HIV-infected individual." *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(12): 1002-12

60. Milazzo L, Caramma I, Lai A, et al: "Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: experience in HIV type-1-infected patients naïve for antiretroviral therapy." *Antivir Ther* 2009; 14(6): 869-72

61. Sasadeusz J, Audsley J, Mijch A, et al: "The anti-HIV activity of entecavir: a multicenter evaluation of lamivudine-experienced and lamivudine-naïve patients." *AIDS* 2008; 22: 947-55

62. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al: "The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance." *N Engl J Med* 2007; 356: 2614-21

63. Pessoa M, Gazzard B, Huang A, et al: "Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfected patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy." *AIDS* 2008; 22: 1779-87

64. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines: "management of chronic hepatitis B." *J Hepatol* 2009, 50: 227-42

65. Low E, Cox A, Atkins M, et al: "Telbivudine has activity against HIV-1." *AIDS* 2009; 23:546-7

66. Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al: "Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir." *Antivir Ther* 2005; 10: 727-34

67. Amini-Bavil-Lyaee S, Herbers U, Sheldon J, et al: "The rtA194T polymerase mutations impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains." *Hepatol* 2009; 49: 1158-65

68. Lok AS, McMahon BJ: "AASLD Practice Guideline Update: Chronic Hepatitis B: Update 2009." *Hepatol 2009*; 50(3):1-36

69. Lacombe K, Rockstroh J: "HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges." *Gut* 2012; 61(S1): 47-58

70. Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V, et al: "Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha 2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients." *Antivir Ther* 2008; 13: 895-900

71. Johnson RM, Ristig MB, Overton ET, et al: "Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha 2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV+ individuals." *HIV Clin Trials* 2007; 8: 173-81

72. Kim HN, Harrington RD, VAN Rompaey SE, et al: "Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons." *Int J STD AIDS* 2008; 19(9): 600-4

73. Piroth L, Sene S, Pol S, et al: "Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis b in HIV-infected patients (EPIB 2005 study)." *AIDS* 2007; 21: 1323-31

74. Lee T, Nunez M: "Longer duration of HBV-active antiretroviral therapy is linked to favorable virological outcome in HIV-HBV co-infected patients." *HIV Clin Trials* 2009; 10(3): 153-9

75. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al: "Short statement for the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV coinfected patients." *J Hepatol* 2005; 42: 615-24

76. Benhamou Y: Hepatitis B in the HIV-coinfected patient. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45: S57-65

77. Nunez M: "Hepatototoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management." *J Hepatol* 2006; 44: S132-139

78- French MA: "Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy." *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4: 16-21

79. Miailhes P, Trabaud MA, Pradat P, et al: "Impact of highly active antiretroviral therapy on the natural history of hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion." *Clin Infect Dis* 2007; 45: 624-32

80. EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. "Management of chronic hepatitis B virus infection." *J Hepatol* 2012; 57:167-85

81. Maylin S, Boydalavocat F, et al: "Kinetics of hepatitis B surface and envelope antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-hepatitis B virus-infected patients." *AIDS* 2012, 26 (8):939-49

82. Maida I, Rios MJ, Perez-Saleme L, et al: "Profile of patients triply infected with HIV and the hepatitis B and C viruses in the HAART era." *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 679-83

83. Morsica G, Bagaglio S, Cicconil P, et al: "Viral interference between hepatits B, C and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 574-81

84. Boyda, Lacombe K, Miailhes P, et al: "Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus." *J Viral Hepat* 2010; 17: 65-76

85. Laurence JC: "Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus." *Am J Med* 2005; 118 (S10A): 75-83

86. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, et al: "Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons." *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1045-8

87. Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-Lopez K, et al: "Randomized controlled trial of hepatitis B vírus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two diferente doses." *AIDS Res Ther* 2006; 3:9

88. Pasricha N, Datta U, Chawla Y, et al: "Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant hepatitis B virus vaccine." *BMC Infec Dis* 2006; 6:65

89. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al: "Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus." *Gastroenterol* 2010; 53: 1934-41

90. Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennela, et al: "Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada experienced patients." *AIDS* 2011, 25: 1051-6

91. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Hare CB, et al: "Resistance patterns and response to entecavir intensification among HIV-HBV-coinfected adults with persistent viremia." *J Acquired Immune Defic Syndr* 2011; 58(3): 96-9

Descrição, factores preditores e prognóstico dos derrames parapneumónicos

Description, predictive factors and outcome of parapneumonic effusions

/ J. P. Ferreira[1] / José Miguel Maia[1] / Catarina Mendonça[1] / Daniela Carvalho[1] / Paulo Paiva[2] / João Araújo Correia [2]

[1] Interno Formação Específica
[2] Assistente Hospitalar Graduado

Instituição:
Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto

Correspondência:
João Pedro Ferreira
Serviço de Medicina
Centro Hospitalar do Porto
Porto, Portugal

e-mail: jp7ferreira@hotmail.com

Artigo recebido em
2013-1-31

Artigo aceite para publicação em
2013-4-10

/ Resumo

Introdução: A infecção pleural é um problema comum na prática clínica. Uma porção significativa das infecções no espaço pleural representa um processo progressivo que leva à transformação de um derrame simples em complicado. A maioria dos autores sugere que a decisão terapêutica depende do estadio de evolução da doença.
Objectivos: Descrever e caracterizar os derrames parapneumónicos quanto à forma de apresentação, características, terapêutica instituída e evolução.
Métodos: Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal com base na análise dos processos clínicos dos doentes com o diagnóstico de derrame parapneumónico, entre Janeiro de 2005 e Junho de 2011. Trinta e quatro casos cumpriram critérios de inclusão.
Resultados: A evolução do quadro clínico parece ser independente do tipo de dreno/catéter usado (p=0,608). Os empiemas associam-se com significado estatístico a não resolução inicial do quadro (p=0,024). A presença de derrames loculados aumentou o tempo de internamento médio em aproximadamente 10 dias (p=0,071) e acarretou um prolongamento no tempo médio de antibioterapia de 13 dias (p=0,049).
Conclusões: O derrame parapneumónico com significado clínico parece ter baixa incidência, contudo é uma patologia que acarreta prolongamento no tempo de internamento e potenciais complicações. Deve preferir-se a utilização de catéteres de pequeno diâmetro (10-14F). Os parâmetros que pioram significativamente o prognóstico são a presença de empiema ou de derrames loculados.

Palavras-chave: derrame parapneumónico, infecção pleural, empiema, septos, aderências.

/ Abstract

Introduction: *Pleural infection is a common clinical problem. A great proportion of pleural infections represent a progressive process that transforms a simple effusion into a complex one. Most authors suggest that therapeutic decision depends on disease evolution stage.*

Objectives: *Characterize parapneumonic effusions and their general characteristics, therapeutic attitudes and outcome.*
Methods: *Observational, retrospective and longitudinal study of hospitalized patients with parapneumonic effusion diagnosis between January 2005 and June 2011.*
Results: *Outcome seems to be independent of pleural catheter size (p=0,608). Empyema is significantly associated with non-primary resolution (p=0,024). The presence of loculated effusions increased hospital length of stay in 10 days (p=0,071) and antibiotherapy length in 13 days (p=0,049).*
Conclusions: *Clinical significant pleural effusion seems to have low incidence, but increases hospitalization length of stay and complications. The clinicians should prefer small bore catheters (10-14F). Empiema, septa and adhesions significantly worsen the outcome.*

Key-words: *parapneumonic effusion, pleural infection, empyema, septa, adhesions.*

/ Introdução

Até 57% dos doentes com pneumonia podem desenvolver derrame parapneumónico[1]. Previamente à existência de antibioterapia, 60-70% dos casos eram devidos a infecção por *Streptococcus pneumoniae*, que hoje em dia é responsável por aproximadamente 10% dos casos, com isolamento de agente[2,3]. Mais recentemente, verificou-se subida da prevalência de *Staphylococcus aureus*, anaeróbios e bacilos entéricos *Gram*-negativo[4,5].

A maioria das infecções no espaço pleural representa um processo progressivo que leva à transformação de um derrame simples em derrame complicado[1-9]. Se o tratamento adequado não for iniciado, pode haver progressão para um estadio fibrino-purulento com invasão bacteriana - levando a um aumento da produção de ácido láctico e dióxido de carbono com consequente descida do pH, consumo de glucose e aumento da desidrogenase láctica (DHL) por morte celular. Este conjunto de processos favorece a deposição de fibrina e formação de septações[10,11,12].

Alguns trabalhos sugerem que a decisão terapêutica depende do estadio de evolução da doença e continua a discutir-se sobre qual será a melhor decisão no tratamento do derrame parapneumónico complicado e do empiema[13].

/ Objectivos

Descrever e caracterizar os derrames parapneumónicos quanto a: 1) forma de apresentação; 2) características; 3) terapêutica instituída e 4) evolução.

/ Métodos

População Estudada

Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal com base na análise dos processos clínicos dos doentes com alta do CHP (Porto, Portugal) com o diagnóstico de empiema e derrame parapneumónico (código ICD9 510.0 e 511.1), entre Janeiro de 2005 e Junho de 2011.

Critérios e Definições

Foram excluídos doentes com: 1) derrame transudativo; 2) derrame bacilar; 3) derrame neoplásico/paraneoplásico; 4) pleurite autoimune; 5) derrame pós-traumático; 6) derrame parapneumónico não abordado.

Utilizou-se a definição de Pneumonia da Organização Mundial de Saúde (OMS)[14].

Considerou-se derrame exsudativo o que cumpre os critérios de Light6 (1 de): 1) DHL > 2/3 do limite superior do normal; 2) DHL > 60% da sérica; 3) proteínas totais > 50% das séricas.

Considerou-se derrame parapneumónico pneumonia com derrame exsudativo, predominantemente neutrofílico.

Para fins de interpretação a antibioterapia inicial foi recodificada em antibiótico sem actividade para bacilos entéricos *Gram*-negativo produtores de *Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL) e *Pseudomonas* vs com actividade para bacilos entéricos *Gram*-negativo produtores de ESBL e *Pseudomonas*.

Classificação dos Derrames Pleurais Parapneumónicos[6].

1. Não significativo – menor que 10 mm em radiografia torácica de decúbito.

2. Simples – líquido seroso livre com espessura maior que 10 mm e glicose > 40 mg/dL (> 2,2 mmol/L); pH > 7,2; DHL < 1000 UI/L; exames microbiológicos (directo e cultural) negativos.

3. Complicado – líquido turvo com espessura maior que 10 mm e 1 de glicose < 40 mg/dL (2,2 mmol/L); pH ≤ 7,2, DHL ≥ 1000 UI/L e/ou exames microbiológicos (directo ou cultural) positivos.

4. Empiema – pús macroscópico.

5. Loculado – septos e/ou aderências impedindo a re-expansão pulmonar documentadas por ecografia ou tomografia computorizada (TC).

Análise dos Dados

Os dados foram registados em Excel® e a análise estatística foi efectuada com o *software* SPSS 19®.

As proporções são apresentadas na percentagem relativa ao total identificado. Definiu-se um valor de significância (p) <0,05.

As restantes particularidades no tratamento dos dados são referidas ao longo do texto e tabelas.

/ Resultados

Dos 89 casos sinalizados pela pesquisa dos códigos ICD9, 34 cumpriam os critérios de inclusão. Dez (29,4%) eram mulheres e 24 (70,6%) homens. A média (desvio padrão, DP) das idades é 65,7 (17,6) anos. As co-morbilidades mais frequentes incluem: tabagismo (44,1%; n=15), neoplasia activa (26,5%; n=9), insuficiência cardíaca (23,5%; n=8), diabetes mellitus (23,5%; n=8), alcoolismo (20,7%; n=7), insuficiência renal (14,7%; n=5), doença pulmonar obstructiva crónica (14,7%; n=5) e síndrome demencial (11,8%; n=4). A média (DP) do tempo de internamento é 19,8 (12,5) dias. A média (DP) de dias de antibioterapia foi de 20,5 (10,7) dias. A maioria (64,7%; n=22) dos derrames analisados associam-se a pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), os restantes (35,3%; n=12) associam-se a pneumonias adquiridas em meio hospitalar.

A antibioterapia inicial assegurou cobertura de anaeróbios em todos os casos. Em 31,8% (n=7) das pneumonias da comunidade a antibioterapia inicial cobriu *Pseudomonas* e bacilos entéricos *Gram*-negativo produtores de ESBL (p < 0,001) – Tabela I.

No que respeita a métodos de imagem no auxílio do diagnóstico, todos (n=34) os doentes realizaram radiografia do tórax, 47,1% (n=16) não dispensaram TC, 32,4% (n=11) fizeram ecografia e 17,6% (n=6) realizaram TC e ecografia em conjunto.

Os sintomas iniciaram-se em média (DP) 8,9 (7,9) dias antes da admissão. Os sintomas mais frequentes foram: febre (73,5%; n=25), dispneia (73,5%; n=25), tosse (70,6%; n=24), dor torácica (67,6%; n=23) e expectoração (58,8%; n=20). Os sinais mais frequentes foram diminuição de vibrações vocais (77,8%; n=21) e macicez à percussão (52%; n=13).

Dos 32 casos em que foi possível obter informação sobre a técnica da primeira toracocentese – na grande maioria (75%; n=24) foi efectuada toracocentese cega e em 25% (n=8) realizou-se toracocentese marcada por ecografia. Segue-se a distribuição quanto ao aspecto

TABELA I. ESPECTRO DA ANTIBIOTERAPIA CONSOANTE O TIPO DE PNEUMONIA.

	PAC (n e %)	PAH (n e %)	p
AB sem AA-P (n=17)	15 (68,2%)	2 (16,7%)	< 0,001*
AB com AA-P (n=17)	7 (31,8%)	10 (83,3%)	< 0,001*

Legenda: PAC = pneumonia adquirida na comunidade; PAH = pneumonia adquirida em meio hospitalar; AB AA-P. antibiótico com/sem actividade anti-*Pseudomonas* e bacilos produtores de *extended spectrum beta-lactamases* (ESBL).
*teste de qui-quadrado.

TABELA II. DIFERENÇAS ENTRE O VALOR DO PH FRESCO E DHL, GLUCOSE E PMN (%).

	pH <7,2 (n e %)	pH ≥7,2 (n e %)	p
DHL > 1000 UI/L (n=7)	3 (50%)	4 (15,4)	=0,1*
Glucose < 40 mg/dL (n=7)	4 (66,7%)	3 (11,5%)	=0,012*
PMN > 50% (n=22)	5 (83,3%)	17 (65,4%)	=0,637*
Pús (n=16)	4 (66,7%)	12 (46,2%)	=0,654
Agente Isolado (n=4)	1 (16,7%)	3 (12,5%)	=0,612

Legenda: n = número; DHL = desidrogenase láctica; PMN = polimorfonucleares.
*teste exacto de Fischer.

macroscópico do líquido: seroso (47,1%; n=16), turvo (47,1%; n=16), sero-hemático (2,9%; n=1) e pús (2,9%; n=1).

Na Tabela II usámos como discriminador o pH fresco (cutoff 7,2) analisando a potencial concordância entre este e DHL > 1000, glucose < 40, polimorfonucleares (PMN) > 50 %, presença de pús macroscópico, isolamento de agente microbiano e evolução com complicações.

Valores de pH fresco do líquido pleural < 7,2 associam-se significativamente a valores de glicose < 40 mg/dL (p=0,012). As restantes variáveis não parecem associar-se ao valor do pH fresco.

Isolou-se agente em apenas 4 (11,8%) derrames – *Pseudomonas* aeruginosa, MRSA, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus constelatus*.

Quanto ao tipo de drenagem: 12,5% (n=4) efectuaram drenagem total, 62,5% (n=20) drenagem parcial e 25% (n=8) não efectuaram drenagem. Não foram encontradas diferenças com significado estatístico entre a realização de drenagem (parcial/total) e não resolução do quadro clínico (p=0,705). Dos 11 doentes em que foi possível saber o tipo de dreno/cateter usado a distribuição foi a seguinte: dreno de grande diâmetro (54,5%; n=6) e cateter pleural 10-14F (45,5%; n=5). Não se encontrou associação com significado estatístico entre o tipo de instrumentação e má evolução intra-hospitalar (p=0,608). Realizou-se lavagens pleurais com soro fisiológico (SF) em 18,2% (n=6) dos casos. Este procedimento não melhorou o prognóstico (p=0,398). No único caso onde foi utilizado fibrinolítico (estreptoquinase) verificou-se boa evolução.

Passando à análise das complicações: 48,5% (n=16) dos casos tiveram resolução inicial e 51,5% (n=17) complicaram – 76,5% (n=13) necessitaram de repetição de toracocentese (p <0,001), 17,6% (n=3) necessitaram de toracotomia (p=0,227) e outros 3 doentes faleceram (apenas 1 por complicação directa do derrame). Dos 13 doentes que necessitaram de repetição de toracocentese, conseguimos obter dados de 11 e os motivos foram: 72,7% (n=8) por recidiva do derrame e 27,3% (n=3) por complicação associada ao derrame (p.e. saída de dreno, organização do derrame, agravamento de quadro infeccioso). Na Tabela III descrevem-se as características bioquímicas do derrame em relação à evolução inicial.

Nos doentes cuja TC inicial mostrava locas, 75% (n=6) tiveram complicações e apenas 25% (n=2) resolveram inicialmente (p=0,132). Dos 3 doentes submetidos a toracotomia 2 (66,7%) tinham locas descritas na TC (p=0,6). A média (DP) de dias com dreno colocado foi de 13,8 (18,9) nos doentes com locas e de 3,4 (4,8) dias nos doentes sem locas (p=0,071). A média (DP) do tempo de antibioterapia em dias foi de 28 (14,5) dias para os doentes com locas e 15 (2,1) dias para os doentes sem locas (p=0,049).

Não foram encontradas associações com significado estatístico entre a presença de co-morbilidades e complicações.

/ Discussão

Contrariando a nossa ideia inicial salientamos o pequeno (n=34) número de casos que cumpriram os critérios de inclusão. Como potenciais causas para este resultado considerámos: 1) um elevado número de pequenos derrames (< 1cm em radiografia do tórax de decúbito lateral) não abordados; 2) início precoce de antibioterapia, impedindo a progressão do derrame; 3) erros na codificação. Assumindo que a amostra é real, num serviço com 100 camas que recebe cerca de 300 pneumonias/ano - 11,3% complicam com derrame. A incidência de derrames parapneumónicos com significado clínico é de 5,2 casos/ano. Estes números são inferiores, embora não muito discordantes dos descritos na literatura[2,6]. Numa grande série recente [15], em que foram analisados

4715 episódios de pneumonia 882 (19%) tinham evidência radiológica de derrame pleural e apenas 261 (5,5%) tinham critérios de derrame parapneumónico complicado/empiema.

A presença de derrame parapneumónico acarretou um prolongamento de aproximadamente 8 dias relativamente à média de internamento no nosso centro. Dado concordante com a literatura[15].

Na PAC o espectro da antibioterapia foi desajustado por excesso num elevado número de casos, não havendo justificação baseada na evidência para este dado[16].

Nos métodos de imagem 47,1% (n=16) realizaram TC, número justificado pela necessidade de investigar causas ou anomalias estruturais subjacentes. Todavia, é baixa a percentagem das ecografias realizadas (32,4%; n=11) e das toracocenteses eco-guiadas (25%; n=8). A ecografia é um exame barato, inócuo, que pode ser realizado à cabeceira do doente, que permite guiar intervenção (diminuindo complicações) e fornecer informação com importância diagnóstica e prognóstica[16-19].

Um valor de glucose < 40 mg/dL associa-se com significado estatístico a pH <7,2. Tal não acontece nos restantes parâmetros analisados (DHL, PMN, pús e agente microbiológico). O pH fresco do derrame é habitualmente a primeira informação bioquímica obtida. Dados de uma meta-análise[20] mostraram que o pH < 7,2 é o principal indicador de necessidade de drenagem. Contudo, alguns doentes com pH > 7,2 também necessitam de drenagem[21], além disso o pH não demonstrou ser preditor de mortalidade ou de necessidade de intervenção cirúrgica[6,21]. Assim, dados como a glucose, tamanho do derrame[22] ou má evolução clínica podem ser indicadores adicionais de necessidade de drenagem[23].

A evolução do quadro clínico parece ser independente do tipo de dreno/cateter usado (p=0,608). Apesar deste ponto ainda não ter sido avaliado num ensaio controlado e randomizado, adicionamos à literatura existente mais um dado que favorece o uso de drenos com menor diâmetro (10-14F), pela não inferioridade, menor potencial traumático, maior facilidade de utilização e conforto para o doente[24-31].

Os empiemas associam-se com significado estatístico a não resolução inicial do quadro. Dado suportado pela literatura[21].

A presença de locas no espaço pleural aumentou o tempo de internamento médio em aproximadamente 10 dias e acarretou um prolongamento no tempo médio de antibioterapia de 13 dias. Estes dados reforçam a necessidade de drenagem precoce e referenciação atempada a centro cirúrgico em caso de não resolução[32,33].

/ Conclusões

O derrame parapneumónico com significado clínico parece ter baixa incidência, contudo é uma patologia que acarreta prolongamento no tempo de internamento e potenciais complicações. A presença de empiema ou de locas associa-se a pior resolução do quadro inicial, todavia sem diferenças na mortalidade.

TABELA III. EVOLUÇÃO INICIAL DOS DERRAMES E POTENCIAIS ASSOCIAÇÕES COM DADOS BIOQUÍMICOS.

	Não Resolvido (n e %)	Resolvido (n e %)	p
DHL > 1000 UI/L (n=7)	4 (23,5%)	3 (18,8%)	=0,54*
Glucose < 40 mg/dL (n=8)	6 (35,5%)	2 (12,5%)	=0,225*
PMN > 50% (n=23)	12 (70,6%)	11 (68,8%)	=0,6*
Pús (n=17)	12 (70,6%)	5 (31,3%)	=0,024**
Agente Isolado (n=4)	2 (12,5%)	2 (14,3%)	=0,65*
Loculado (n=8)	6 (75%)	2 (28,6%)	=0,132*
pH <7,2 (n=6)	2 (13,3%)	4 (25%)	=0,654

Legenda: DHL = desidrogenase láctica; PMN = polimorfonucleares.

/ Bibliografia

1. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al. "The clinical course and management of thoracic empyema." *Q J Med* 1996;89:285.

2. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al. "The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance." *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:817.

3. Heffner JE. "Diagnosis and management of thoracic empyemas." *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:198.

4. Alfageme I, Munoz F, Pena N, et al. "Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management." *Chest* 1993;103:839.

5. Wallenhaupt SL. "Surgical management of thoracic empyema." *J Thorac Imaging*1991;6:80.

6. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. "Parapneumonic effusions." *Am J Med* 1980;69:507.

7. Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. "The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia." *Chest* 1978;74:170.

8. Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, et al. "Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO2." *Chest* 1973;64:591.

9. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. "Pleural fluid pH in parapneumonic effusions." *Chest* 1976;70:328.

10. Aleman C, Alegre J, Monasterio J, et al. "Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions." *Clin Sci (Lond)* 2003;105:601.

11. Kroegel C, Antony VB. "Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy." *Eur Respir J* 1997;10:2411.

12. Sahn SA, Reller LB, Taryle DA, et al. "The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid." *Am Rev Respir Dis* 1983;128:811.

13. Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. "Benefits of early aggressive management of empyema thoracis." *Aust NZ J Surg* 2006;76:120.

14. Pneumonia. Fact sheet Nº 331 (November 2010). Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html. (Accessed: 17 July 2011).

15. Felguera M., Carratalá J., Bielsa S. "Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion." *Eur Respir J* 2011.

16. Chen KY, Liaw YS, Wang HC, et al. "Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema." *J Ultrasound Med* 2000;19:837.

17. Himelman RB, Callen PW. "The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions." *Chest* 1986;90:852.

18. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. "Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound." *Chest* 2003;123:436.

19. Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, et al. "Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method?" *Chest* 2003;123:418.

20. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al. "Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis." *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1700.

21. Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, et al. "Predictors of outcome and long-term survival in patients with pleural infection." *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1682.

22. J.M. Porcel, R.W.Light. "Parapneumonic pleural effusions and empyema in adults: current practice." *Rev Clin Esp.* 2009;209 (10):485.

23. Maskell NA, Gleeson FV, Darby M, et al. "Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions." *Chest* 2004;126:2022.

24. Merriam MA, Cronan JJ, Dorfman GS, et al. "Radiographically guided percutaneous catheter drainage of pleural fluid collections." *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:1113.

25. Silverman SG, Mueller PR, Saini S, et al. "Thoracic empyema: management with image-guided catheter drainage." *Radiology* 1988;169:5.

26. Stavas J, vanSonnenberg E, Casola G, et al. "Percutaneous drainage of infected and noninfected thoracic fluid collections." *J Thorac Imaging* 1987;2:80e7.

27. Ulmer JL, Choplin RH, Reed JC. "Image-guided catheter drainage of the infected pleural space." *J Thorac Imaging* 1991;6:65.

28. Westcott JL. "Percutaneous catheter drainage of pleural effusion and empyema." *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:1189.

29. Crouch JD, Keagy BA, Delany DJ. ""Pigtail" catheter drainage in thoracic surgery." *Am Rev Respir Dis* 1987;136:174.

30. Hunnam GR, Flower CD. "Radiologically-guided percutaneous catheter drainage of empyemas." *Clin Radiol* 1988;39:121.

31. vanSonnenberg E, Nakamoto SK, Mueller PR, et al. "CT- and ultrasound-guided catheter drainage of empyemas after chest-tube failure." *Radiology* 1984;151:349.

32. Himelman RB, Callen PW. "The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions." *Chest* 1986;90:852.

33. Huang HC, Chang HY, Chen CW, et al. "Predicting factors for outcome of tube thoracostomy in complicated parapneumonic effusion for empyema." *Chest* 1999;115:751.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Actinomicetoma do pé - relato de um caso e revisão da literatura

Actinomycetoma of the foot - case report and literature review

/ E. Ramos[1] / G. Figo[2] / R. Pina[3] / Cândida Lourenço[4] / N. Malaba[1] / L. Trindade[5] / A. Vieira [6]

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia
[2] Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Anatomia Patológica
[4] Interna do Internato Complementar de Radiologia
[5] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia
[6] Chefe de Serviço de Infecciologia

Instituição:
Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

Correspondência:
Evelise Ramos
Centro Hospitalar de Coimbra - E.P.E, Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Geral
Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo.
Coimbra, 3041-853
Telefone: 239 800 100
e-mail: ramosevelise@gmail.com

Artigo recebido em
2012-7-16

Artigo aceite para publicação em
2013-3-22

/ Resumo

O micetoma é uma doença inflamatória crónica da pele, tecido subcutâneo e ósseo, causada por fungos verdadeiros (eumicetoma) ou por bactérias filamentosas (actinomicetoma). Globalmente, 60% dos micetomas são de origem actinomicótica, sendo os restantes eumicetomas.
Descrevemos o caso clínico de um homem de 46 anos, observado no nosso hospital por tumefacção do pé direito com cerca de oito anos de evolução. Ao exame objectivo apresentava sinais inflamatórios marcados do pé, com trajectos fistulosos que drenavam conteúdo purulento e grânulos esbranquiçados. Do estudo complementar concluiu-se tratar de actinomicetoma, com base na identificação histológica dos grânulos de enxofre. O doente foi tratado inicialmente com doxiciclina oral, que, por ausência de melhoria, foi alterada para trimetroprim-sulfametoxazol oral que cumpriu durante um ano, com resolução progressiva do quadro.
Apresentamos este caso clínico e fazemos uma revisão da literatura, com objectivo de realçar as dificuldades no diagnóstico, bem como a excelente resposta clínica e melhoria do prognóstico, que podem advir de um diagnóstico correcto é antibioterapia adequada.

Palavras-chave: Micetoma, importância das características histológicas, antibioterapia prolongada.

/ Abstract

Mycetoma is a chronic inflammatory disease of the skin, subcutaneous tissue and bone, caused by true fungi (eumycetoma) or filamentous bacteria (actinomycetoma). Globally about 60% of mycetomas are actinomycetomas and the remain are eumycetoma.
We describe a case of a 46-year-old male, presented to our hospital with swelling of right foot with eight years of evolution. The physical examination revealed inflammation, fistulous tracks with discharging of purulent secretion and white grain. The condition was diagnosed as an actinomycetoma, confirmed by histological identification of sulphur granules. The patient was treated initially

with doxycycline, without improvement, reason why the treatment was changed to oral trimethoprim-sulfamethoxazol for one year, with resolution of the infection. In this case report and literature review, we highlights the difficulty in making the diagnosis, and the remarkable clinical response and good prognosis that can result when the correct diagnosis is made and appropriate antibiotic therapy administered.

Keywords: *Mycetoma, histological importance, prolonged antibiotic therapy.*

/ Introdução

O micetoma, uma entidade endémica em climas tropicais e subtropicais, é uma infecção granulomatosa crónica e lentamente progressiva da pele, tecidos subcutâneos, fáscia, músculos e ossos. Classifica-se de acordo com agente etiológico em dois grandes grupos: os eumicetomas provocados por fungos verdadeiros e os actinomicetomas provocados por bactérias filamentosas [1,2,3].

Esta entidade, igualmente denominada pé de Madura ou maduromicose, foi descrita pela primeira vez em 1840, no Distrito de Madura na Índia[4]. É uma doença ligada à pobreza, atingindo predominantemente os homens, nas faixas etárias dos 20 aos 40 anos, trabalhadores rurais, agricultores e indivíduos que andam descalços[1,3,5.]

Os agentes etiológicos são inoculados no tecido subcutâneo por pequenos traumatismos e a doença localiza-se sobretudo nos membros inferiores, especialmente nos pés (75%), embora qualquer parte do corpo possa estar envolvida[1,2,3].

Caracteriza-se pela tríade clássica de tumefacção indolor dos tecidos moles, fístulas que drenam conteúdo purulento ou sero-purulento e grânulos[1,2,3,4,5]. O grânulo é o elemento típico do micetoma, sendo constituído por aglomerados de microrganismos e matriz citoplasmática.

Embora a apresentação clínica e o exame histológico possam ser sugestivos de micetoma, o diagnóstico definitivo exige o estudo das características morfológicas e bioquímicas das culturas, por vezes limitado, por se tratar de microrganismos com crescimento fastidioso.

A identificação do agente etiológico e a determinação da extensão da lesão é crucial para a instituição terapêutica e para o prognóstico. Sem tratamento adequado, as lesões progridem, podendo levar a infecções bacterianas secundárias, responsáveis por deformações e amputações[1]. Ao contrário dos actinomicetomas, que respondem a antibioterapia, com taxas de cura entre 60 e 90%[5], os eumicetomas necessitam habitualmente de cirurgia e tratamento prolongado com antifúngicos[1,5].

Os autores descrevem um caso de micetoma do pé e fazem uma breve revisão da literatura, no que respeita a epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento desta entidade nosológica.

/ Caso Clínico

Os autores descrevem o caso de um homem de 46 anos, caucasiano, agricultor, residente em Águeda, previamente saudável, referenciado a consulta de Doenças Infecciosas em Janeiro de 2007, por tumefacção do pé direito.

O quadro teve início oito anos antes, alguns meses após pequeno traumatismo no dorso do pé direito durante actividade agrícola na Ilha da Madeira. As lesões iniciais surgiram sob a forma de um pequeno nódulo na região plantar do pé direito, que no decorrer de um ano



Figura 1. Fotografia do pé direito, mostrando aumento global do volume do pé direito e colecção abcedada no bordo externo do pé direito.

ulcerou e passou a drenar espontaneamente material sero-purulento com grânulos esbranquiçados. Recorreu aos cuidados de saúde, tendo sido internado e submetido a drenagem cirúrgica e antibioterapia endovenosa que não sabe especificar e teve alta medicado com itraconazol, que cumpriu durante 6 meses sem melhoria. A doença evoluiu lentamente, com aumento da tumefacção, que passou a ser ligeiramente dolorosa, e aparecimento de novas fístulas com drenagem intermitente. Durante a evolução do quadro voltou a recorreu aos serviços de saúde, tendo feito vários ciclos de antibioterapia oral, que não sabe especificar, sem melhoria.

O exame objectivo realizado em 2007, destacava a nível do pé direito, um aumento global do volume, hiperpigmentação da pele e uma colecção abecedada no bordo externo com uma fístula (Figura 1). À palpação, a pele apresentava consistência firme, dura e dolorosa e a compressão desencadeava drenagem de conteúdo purulento com grânulos esbranquiçados pela fístula. A mobilidade articular activa da articulação tibiotársica encontrava-se reduzida. O restante exame objectivo não mostrava outras alterações e o doente encontrava-se apirético e com bom estado geral.

Analiticamente salientava-se elevação ligeira da velocidade de sedimentação (21 mm/h; valor normal inferior a 10 mm/h) e da proteína C reactiva (1,57; valor normal 0,5 mg/dl). Os restantes parâmetros analíticos, como fórmula leucocitária, fosfatase alcalina, γ -glutamil transferase, transaminases, ureia, creatinina e ionograma, apresentavam valores dentro da normalidade. A serologia para infecção por VIH era negativa. O exsudado proveniente da fístula foi observado ao exame microscópio, não se tendo identificado qualquer microrganismo.

A tele-radiografia mostrava a nível do pé direito edema dos tecidos moles, mais evidente no bordo externo, lesões líticas, alternando com zonas de esclerose, irregularidade do periósteo e destruição das articulações tarsometatársicas e intertársicas.

A ressonância magnética nuclear do pé direito, realizada com objectivo de avaliar extensão das lesões, mostrou a nível da face externa do dorso do pé uma formação multiloculada de parede espessa com septos internos, ambos com realce após contraste, infiltração de todos os músculos, erosões da cortical e alterações de sinal medular de todos ossos os do tarso à excepção do astrágalo, com realce após contraste (Figura 2, painel A e B).

Foi submetido a drenagem cirúrgica e biopsia do tecido subcutâneo e ósseo. O exsudado purulento, bem como os tecidos subcutâneos e ósseos, foram cultivados em meios de ágar sangue e *Sabouraud*, em condições aeróbias e anaeróbias, a 37°C, durante um mês, não se tendo isolado qualquer agente etiológico. O exame histológico revelou um infiltrado inflamatório granulomatoso constituído por células epitelióides, neutrófilos, macrófagos e grânulos de enxofre que coraram intensamente no *Gram* e ácido periódico de Schiff (Figura 4, painel A e B).

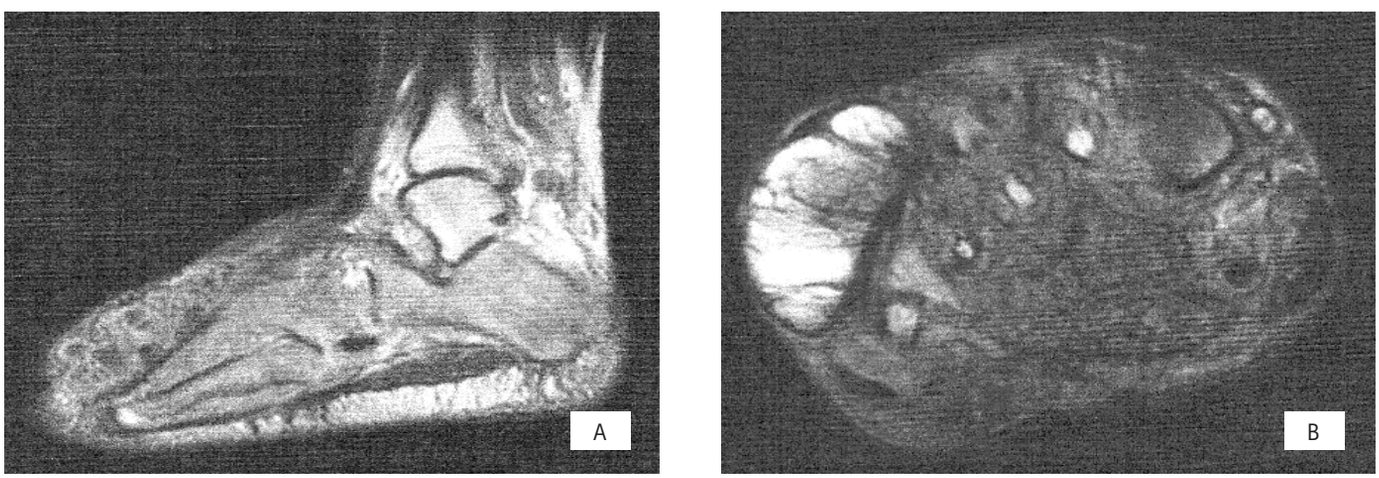


Figura 1. RMN do pé direito, mostrando formação multiloculada de parede espessa com septos internos, infiltração muscular e lesões ósseas (A), com realce após contraste (B).

O diagnóstico de actinomicetoma foi efectuado e o doente medicado com doxiciclina durante 6 meses, com cicatrização completa do abcesso localizado no bordo externo do pé. No entanto, a infecção evoluiu lentamente, com aparecimento de vários nódulos com cerca de 3 mm de diâmetro, múltiplos orifícios fistulosos com drenagem intermitente, bem como áreas de fibrose na planta do pé (Figura 4). Pelo que foi medicado com trimetroprim-sulfametoxazol 960 mg oral de 12/12 horas durante 12 meses e fez 40 ciclos de medicina hiperbárica, com redução da tumefacção, desaparecimento dos nódulos e completo encerramento das fístulas (Figura 5). Repetiu exames imagiológicos, tele-radiografia e RMN do pé, onde se documentou excelente recuperação dos tecidos subcutâneos e ósseos.

/ Discussão

O caso acima descrito é um excelente exemplo da complexidade desta entidade nosológica. Os micetomas são infecções granulomatosas crónicas e lentamente progressivas da pele, tecido subcutâneo, fáscia, músculos e ossos, provocados por bactérias filamentosas ou fungos verdadeiros, que se organizam formando grânulos ou grãos, com características morfológicas que permitem identificar o agente etiológico[1,2].

Classificação e Microbiologia

As espécies relacionadas com micetomas são numerosas e podem ser classificadas de acordo com etiologia e via de infecção. A primeira enfatiza o agente etiológico e permite a classificação dos micetomas em dois grandes grupos: actinomicóticos ou actinomicetomas e eumicóticos ou eumicetomas[1,2,3]. A segunda classificação centra-se na via de transmissão, permitindo a classificação desta entidade em agentes endógenos ou exógenos.

Cerca de 60% dos micetomas são de origem actinomicótica, provocados por bactérias filamentosas *Gram* positivo, aeróbias ou anaeróbias, de origem endógena ou exógena. Os agentes de origem endógena são anaeróbios comensais da flora bacteriana oral, intestinal e vaginal, cuja transmissão ocorre por disrupção mucosa e disseminação por contiguidade, sendo os mais frequentes os *Actinomyces israelii* e *Actinomyces bovis*[1,2,3,5]. As bactérias de origem exógena são aeróbias e tal como os fungos causadores de eumicetomas são saprófitas do solo e plantas. As espécies mais frequentes são: *Actinomadura* spp, *Nocardia* asteroides, *Nocardia brasiliensis* e *Streptomyces somaliensis*[1,2,3,5,6,7].

Os eumicetomas são causados por fungos eucarióticos aeróbios de origem exógena, saprófitas do solo e plantas e as espécies mais frequentes são as dos géneros *Acremonium* spp, *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis*, *Pseudallescheria boydii* e *Leptosphaeria senegalens*[1,2,3,5,6,7].

No Quadro I, estão descritos os principais agentes etiológicos, bem como as características dos grânulos e a localização geográfica onde são mais frequentes.

Epidemiologia

Os actinomicetomas apresentam uma distribuição cosmopolita, enquanto os eumicetomas são mais comuns em zonas tropicais e subtropicais, Nestas zonas endémicas, a distribuição dos micetomas é influenciada pela estação das chuvas e os países de maior endemicidade estão localizados entre os 15ºS e os 30ºN, pertencendo ao "mycetoma belt" e são: Sudão, Nigéria, Somália, Senegal, Oriente, Índia, Iémen, México, Venezuela, Colômbia e Argentina[1,2,3,5,6,7].

Ocorre sobretudo em meio rural, em indivíduos entre os 20 e 40 anos, predominantemente do sexo masculino, com um razão de 5:1, em indivíduos expostos à terra, como agricultores, operários e indivíduos que andam descalços[1,2,3,5,6,7,8].

Na Europa e nos Estados Unidos da América, os micetomas, são

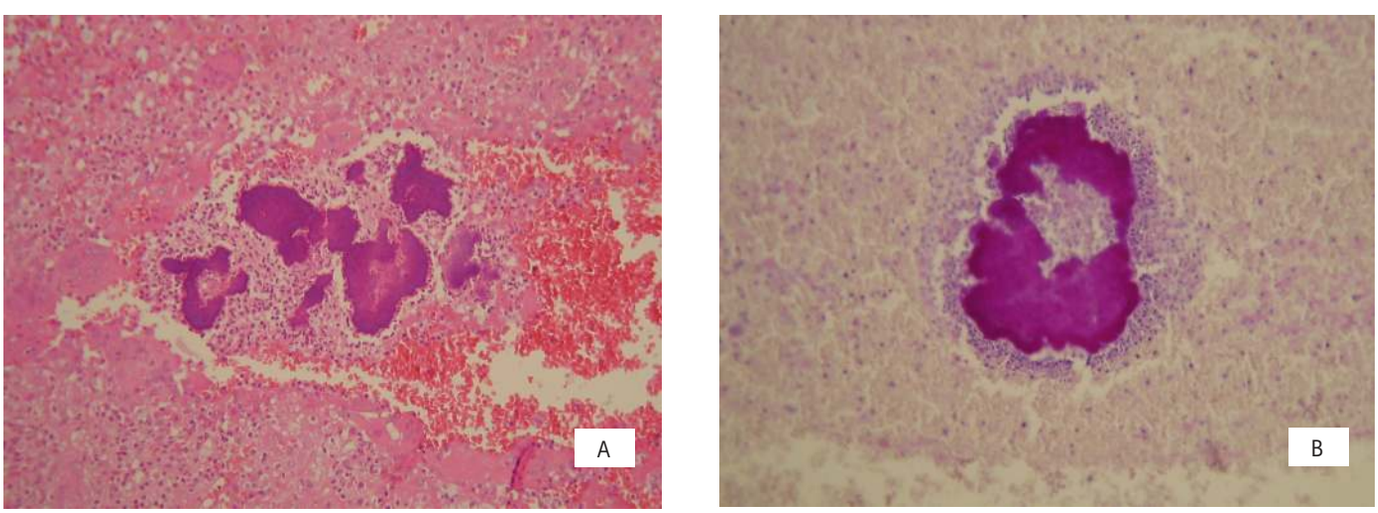


Figura 3. Histologia da biopsia do tecido subcutâneo, mostrando infiltrado inflamatório (seta vermelha) e grânulos de enxofre, com centro homogéneo *Gram* negativo, rodeado de filamentos finos eosinófilos *Gram* positivos (setas pretas) (A - hematoxilina e eosina; B - ácido periódico de schiff; magnificação original x 20).

pouco frequentes e têm sido descritos em viajantes ou imigrantes provenientes de zonas endémicas.

Em Portugal, estão reportados, um total de 9 casos[6, 11,12,13,14,15,16]. Castellani e colaboradores reportaram em 1959, um caso de actinomicose autóctone[11]. Cabrita descreveu em 1973, 4 dos casos portugueses: o primeiro caso tratava-se de um homem, de 26 anos, trabalhador rural na Guiné, com micetoma do pé direito, sem agente isolado; o segundo caso era um rapaz de 12 anos, com micetoma intra-orbital por *Madurella mycetomatis*, de transmissão autóctone; os outros dois casos eram de micetoma do pé direito por *Nocardia asteroides*[12]. Chaveiro e colaboradores descreveram um caso de infecção cutânea por *Scedosporium apiospermum*, num indivíduo imunodeprimido[13]. Em 2008, Gouveia e colaboradores relataram um caso de micetoma da parede torácica por *Nocardia brasiliensis*[14]. Cardoso e colaboradores, relatam um caso de infecção cutânea por *Pseudallescheria boydii*, num indivíduo transplantado renal[15]. O último caso reportado em Portugal, diz respeito a um caso de micetoma da parede torácica pós cirurgia reconstrutiva, por *Nocardia* nova[16].

Fisiopatologia

Os principais agentes de micetomas são bactérias e fungos de origem exógena, saprófitas dos solos e plantas, que podem ser inoculados na pele e tecido subcutâneo por pequenos traumatismos com espinhos, lascas de madeira e pedras cortantes[1,2,3]. Uma vez inoculados, estes microrganismos crescem formando grânulos, desencadeando três tipos de resposta imune[1,3,8]. Na resposta tipo I, os neutrófilos *desgranulam*, tornando-se aderentes à superfície do grânulo, provocando a sua desintegração. Na resposta do tipo II, desaparecem os neutrófilos e surgem os macrófagos com objectivo de eliminar os detritos. A resposta tipo III caracteriza-se pela formação do granuloma epitelióide. Embora bem definida e observada *in vitro* e ao exame histológico, esta resposta do sistema imune, não consegue conter totalmente a infecção, levando ao desenvolvimento de uma doença crónica, caracterizada por vários ciclos de cura e remissão[1,3,8], como constatado no caso clínico acima descrito.

Clínica

Os micetomas localizam-se em regiões acessíveis a inoculação traumática. Os membros inferiores, especialmente os pés, em mais de 75%, seguidos das mãos em cerca de 10 a 15%, são as localizações mais frequentes[1,2,3,5,6,7]. Outras menos frequentes são os joelhos, braços, couro cabeludo, face, parede abdominal e perineo[1,3,5,6].

A doença afecta habitualmente a pele e tecido subcutâneo, podendo ocorrer invasão das fáscias musculares, com atingimento dos músculos, tendões, nervos e ossos[1,2,3]. Caracterizam-se pela tríade clássica de tumefacção indolor dos tecidos moles, fístulas que drenam conteúdo purulento ou sero-purulento e grânulos[1,2,3,5,6].



Figura 4. Fotografia do pé direito, mostrando aumento global do volume, nódulos com cerca de 3 mm de diâmetro e múltiplas cicatrizes de orifícios fistulosos.

A progressão da lesão, desde o traumatismo até à eliminação de grânulos, pode levar meses a anos e depende do agente etiológico, sendo mais rápida nos actinomicetomas[1,2,3,5]. Inicialmente surge um pequeno nódulo, firme, indolor ou pouco doloroso ou uma lesão loculada ou quística, que progride lentamente tornando-se aderente aos tecidos adjacentes, ulcerando e originando fístulas, que eliminam secreções purulentas ou hemáticas e grânulos[1,2,3,4,5,7].

A pele que circunda os orifícios é mais elevada, firme e hiperpigmentada[1,3,7]. Os gânglios linfáticos regionais são normalmente pequenos e moles, excepto se forem invadidos pelo agente de micetomas ou por infecções bacterianas secundárias ou células do sistema imune como parte da resposta imunitária, tornando-se aumentados, podendo inclusive fistulizar[3,5,8].

A disseminação linfática ocorre em cerca de 2% dos casos e contribui para infiltração dos tecidos contíguos, ao contrário da hematogénica, que nunca foi reportada[1,3,5,7].

Os indivíduos apresentam habitualmente bom estado geral, sem febre ou dores, excepto na presença de sobreinfecções bacterianas, que podem evoluir para celulite, abcessos cutâneos, osteomielite ou choque séptico, influenciando o prognóstico da doença[1,3,7].

Nos actinomicetomas, o quadro clínico é mais inflamatório, destrutivo e supurativo, podendo invadir o tecido ósseo numa face mais precoce, ao contrário dos eumicetomas que crescem lentamente, com margens bem definidas, com maior fibrose e com eliminação de secreções e grânulos mais escassa[7].

O diagnóstico diferencial dos micetomas deve ser feito com outras micoses subcutâneas, como botriomicose, cromoblastomicose, lobomicose ou esporotricose, com osteomielite bacteriana crónica, tuberculose, leishmaniose, pioderma bacteriano, pioderma



Figura 5. Fotografia do pé direito, mostrando cicatrização completa de todas lesões um ano após término do tratamento.

gangrenoso e neoplasias ósseas ou dos tecidos moles, como o sarcoma osteogénico, sarcoma de Kaposi e melanoma acral[1,2,3,7].

O indivíduo cujo caso acima descrevemos, pertencia ao grupo de risco para aquisição desta doença crónica, por reportar pequeno traumatismo com pedra cortante durante actividade agrícola. O quadro clínico era compatível com actinomicetoma, com grande componente supurativo e infiltrativo, com atingimento das fáscias, músculos e ossos (Figuras 1, 2 e 4). O exame microbiológico, bem como a histologia, permitiram a exclusão de outros agentes infecciosos e neoplasias.

Diagnóstico

O diagnóstico de micetomas requer um elevado índice de suspeição clínica, uma vez que as suas características clínicas podem ser facilmente confundidas com outros quadros infecciosos e ou neoplásicos. Este diagnóstico assenta em dois grandes pilares: visualização directa dos grânulos e isolamento do agente etiológico.

Os grânulos podem ser obtidos por extracção directa, aspiração com agulha fina ou biópsia e a sua avaliação pode ser feita por observação macroscópia, microscópica e histologia. A observação macroscópica olhando para cor, textura e tamanho (Quadro I), bem como microscópica, com hidróxido de potássio e coloração com *Gram*, permite a diferenciação entre bactérias e hifas fúngicas[1,2,3,5,6,7,8].

A histologia é um pilar diagnóstico crucial, em que a visualização do grânulo é a peça chave, tal como constatamos no caso acima descrito. Este exame revela habitualmente uma estrutura granulomatosa, com necrose central onde se encontra o grânulo, rodeado por infiltrado inflamatório de polimorfonucleares, linfócitos, plasmócitos, histiócitos e células gigantes de Langerhans[1,2,3,6,7]. Os grânulos são facilmente visualizados em tecidos corados com hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff e Gomori[2,6]. Nos actinomicetomas, o grânulo, pela coloração com hematoxilina-eosina, apresenta-se com zona central *Gram* negativo contendo delicados filamentos *Gram* positivo com cerca de 1µm de diâmetro (Figura 3), enquanto nos eumicetomas, a microestrutura do grânulo é manifestamente filamentosa, com um centro constituído por hifas *Gram* negativo, ramificadas e septadas, com diâmetro superior a 1µm[5,8,16]. A presença dos grânulos, rodeado pelo infiltrado inflamatório, pode ser usadas para distinguir os actinomicetomas de outras entidades nosológicas[1].

Embora o diagnóstico possa ser evocado pela apresentação clínica e histologia, um diagnóstico definitivo geralmente requer um exame cultural positivo e a identificação do agente etiológico. Os produtos biológicos devem ser cultivados em condições aeróbias e anaeróbias, a 37°C, durante 4 semanas, em meios bacterianos não selectivos (agar sangue, agar chocolate) e meios para isolar fungos (*Sabouraud* e meios com antibióticos) e micobactérias[1,2,3,5]. Os microrganismos responsáveis por micetomas, são identificados com base nas suas características macroscópicas, microscópicas e testes bioquímicos[1,2,3,5]. Em 60% dos casos, o isolamento cultural não é possível, devido a pressão prévia de antibióticos, crescimento concomitante de outros microrganismos ou metodologias inadequadas[8,15]. No caso que descrevemos, embora os produtos biológicos tenham sido cultivados nos meios acima descritos e durante 4 semanas, não foi possível identificar os agentes microbianos. Esta negatividade ao exame cultural deve-se provavelmente ao uso prévio de antimicrobianos. Na ausência de uma cultura positiva, o diagnóstico pode ter feito recorrendo a correlação clinico-patológica, como demonstrado no caso clínico acima descrito. A história de traumatismo e forma de apresentação insidiosa, com a tríade clássica de tumefacção indolor dos tecidos moles, fístulas que drenam conteúdo purulento ou sero-purulento e grânulos levaram-nos a suspeitar de micetoma. O diagnóstico de actinomicetoma foi afirmado com base nas características macroscópicas e microscópicas dos grânulos, bem como nas alterações histológicas (Figura 3, Tabela 1).

Os ensaios imunoenzimáticos e de imunoabsorção enzimática e as reacções em cadeia da polimerase podem ser úteis tanto para o diagnóstico de micetomas, como para seguimento destes indivíduos[3,5,7,17,18,19]. No entanto, devido a reacções cruzadas com outras infecções, nomeadamente tuberculose e lepra, bem como a pouca disponibilidade destes testes e a falta de dados clínicos, têm limitado a sua aplicabilidade na prática clínica diária, sendo necessário mais estudos[5,8,20]. No caso que descrevemos, estes estudos não foram realizados porque as amostras tinham previamente sido inoculadas em meios de cultura e em formol, tornando impossível o seu aproveitamento para as técnicas de biologia molecular. Embora com utilidade clínica controversa no caso de micetomas, estas técnicas poderiam ter sido uma mais-valia principalmente neste caso em que os exames culturais foram negativos.

QUADRO I. CARACTERÍSTICAS DOS GRÂNULOS E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PRINCIPAIS AGENTES ETIOLÓGICOS DE MICETOMA.

Espécies	Características dos grânulos			Distribuição
	Cor	Dimensões	Consistência	
Madurella mycetomatis	Negros	Grandes (> 0,5 mm)	Duros	África, Médio Oriente, Índia
Madurella grisea				América Central e do Sul, Caribe
Leptosphaeria senegalensis				Senegal, Mauritânia
Exophiala jeanselmei				Sudeste da Ásia, América do Sul
Pyrenochaeta romeroi				África, Médio Oriente, Índia
Streptomyces somaliensis	Brancos ou Amarelos			África, Médio Oriente
Acremonium spp			Moles	Cosmopolita
Aspergillus flavus				Índia, Médio Oriente
Aspergillus nidulans				Sudão
Scedosporium apiospermum				Cosmopolita
Cephalosporium falciforme				Cosmopolita
Neotestudina rosatii				África
Pseudoallescheria boydii				América do Norte
Actinomadura madurae				Cosmopolita
Nocardia asteroides		Pequenos (< 0,5 mm)		Cosmopolita
Nocardia brasiliensis				América, Europa (Portugal)
Actinomadura pelletieri	Vermelhos			África, Sudeste da Ásia

(Adaptado de: Ha R, 20082; Mahgoug E, 20073; Lupi O, 20053; Esteves J, 19776; Ameen M, 20087).

Os exames de imagem auxiliam o diagnóstico diferencial de lesões cutâneas e ósseas, bem como avaliação da extensão das lesões e seguimento dos indivíduos com micetomas[1]. Numa fase inicial pode observar-se ao exame radiológico, edema dos tecidos moles, correspondente a granulomas. À medida que a doença progride surgem alterações semelhantes a osteomielite bacteriana crónica, como lesões líticas, cavidades, erosões do periósteo, esclerose e evidência de remodelação óssea[1,2,3,5]. A presença de alterações ecográficas, como ecos hiperreflectivos, que correspondem aos grânulos, é um achado característico de micetomas[1,2,5]. Nos eumicetomas, os grânulos produzem numerosos ecos hiperreflectivos e múltiplas cavidades de parede espessada sem ecos, ao contrário dos actinomicetomas, em que os ecos são mais pequenos e menos consistentes[1,2,5]. A tomografia computorizada apresenta maior sensibilidade, comparativamente a ressonância magnética, no que concerne ao diagnóstico de lesões ósseas[1,5], no entanto esta ultima é superior a qualquer outra técnica, porque pode revelar pequenas lesões em T1 e T2, com características patológicas patognomónicas de micetomas. Estas lesões, denominadas por "dot-in-circle sign" e descritas por Czechowski e colaboradores, podem ser um importante auxiliar no diagnóstico diferencial com outras entidades, nomeadamente neoplasias e outros quadros infecciosos. Correspondem a pequenos focos hipointensos correspondendo a grânulos localizados no centro de lesões esféricas hiperintensas representando o tecido de granulação, lesões estas rodeadas por zonas hipointensas, correspondente aos septos fibrosos[21,22]. No caso acima descrito, observou-se apenas lesões hiperintensas, rodeadas por zonas hipointensas, sem os focos hipointensos centrais.

Tratamento

A diferenciação entre eumicetoma e actinomicetoma é crucial para a instituição terapêutica, podendo inclusive determinar o prognóstico. Os actinomicetomas respondem a antibioterapia com taxas de entre 60 e 90%[5]. Dado a inexistência de estudos clínicos aleatorizados, os regimes propostos na literatura são baseados na opinião de peritos, sendo o tratamento combinado, a melhor opção para atingir taxas de cura elevadas e minimizar o risco de resistências[1].

Actualmente o regime, mais usado consiste na combinação de estreptomicina intramuscular (14 mg/kg de 24/24 horas) e trimetroprim-sulfametoxazol endovenoso (160 mg de trimetroprim e 800 mg de sulfametozaxol, de 12/12 horas), durante 4 semanas, seguido de terapêutica isolada com trimetroprim-sulfametoxazol oral durante vários meses ou anos[1,2,3,5,7,8,23]. Outras combinações com taxas de cura variáveis, incluem trimetroprim-sulfametoxazol e um dos seguintes: tetraciclinas, rifampicina, aminoglicosídeos e amoxicilina e ácido clavulânico[1,2,3,7].

Recentemente foram descritas respostas favoráveis, com imipenemo e linezolide, em casos resistentes ou severos, com envolvimento ósseo ou visceral[24,25].

Embora se preconize o tratamento combinado, foram descritos casos de sucesso apenas com o trimetroprim-sulfametoxazol[1,7], tal como constatamos no caso que descrevemos.

Ao contrário dos actinomicetomas, os eumicetomas raramente respondem à quimioterapia isolada, sendo a cirurgia, associada a antifúngicos aos quais o agente seja comprovadamente sensível, o tratamento de escolha[2,3,5,6]. Alguns casos de eumicetomas respondem favoravelmente ao cetoconazol, na dose entre 200 a 400 mg de 24/24 horas e ao itraconazol, na dose entre 300 a 400 mg de 24/24 horas, durante 9 a 12 meses[1,2,3,5]. Fármacos como, anfotericina B, terbinafina e griseofulvina, têm pouca ou nenhuma eficácia nos micetomas[5,7]. Recentemente, relatos de eficácia e tolerabilidade têm sido descritos com azóis de largo espectro como o voriconazol e posaconazol[26,27].

Em alguns casos de micetomas, particularmente naqueles em que existe grande comprometimento ósseo, a cirúrgica é recomendada, abrangendo desde o simples desbridamento, até à amputação do membro envolvido[1,2,3,5,6,7,23].

A duração do tratamento não está bem estabelecida, podendo ser entre 3 a 24 meses no caso dos actinomicetomas, até vários anos nos eumicetomas[1,2,3,5,7,23]. O critério mais importante de cura é o desaparecimento da massa, encerramento das fístulas, retorno da pele ao normal, bem como a negatividade ao exame microbiológico e a melhoria radiológica[5].

A oxigenoterapia hiperbárica, embora com eficácia obscura, pode ser utilizada como terapêutica adjuvante da cirurgia e ou antimicrobianos, em indivíduos com infecções complicadas, como a fasciite necrotizante, gangrena gasosa, osteomielite crónica, zicomicose e mucormicose[28,29,30]. No que respeita aos micetomas, estão reportados dois casos de infecção por *Nocardia brasilienses*, tratados com antibioterapia e oxigenoterapia hiperbárica[31].

No presente caso observou-se melhoria com o uso de sulfametozaxol-trimetropim e 40 ciclos de oxigenoterapia hiperbárica. A ausência de melhoria com a terapêutica com itraconazol e com a doxiciclina realçam a necessidade de isolamento microbiológico do agente, com objectivo de optimizar a terapêutica, melhorando com isso o prognóstico desta doença crónica.

/ Conclusão

Os autores apresentam este caso pela raridade deste quadro infeccioso, característico de habitantes de zonas rurais de países tropicais e subtropicais. A longa evolução das lesões, o tipo de envolvimento da pele, fáscias, músculo e osso, bem como as características macroscópicas e histológicas dos grânulos e a excelente resposta a antibioterapia permitiram o diagnóstico de actinomicetoma.
Realça-se o diagnóstico diferencial desta entidade nosológica, principalmente em indivíduos que vivem ou permaneceram em

áreas endémicas e que se apresentam com massas infiltrativas subcutâneas com drenagem crónica em zonas expostas, susceptíveis a traumatismos.

/ Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao doente, a quem pedimos consentimento para esta publicação, pela sua contribuição e pronta disponibilização de todas as imagens fotográficas.

/ Bibliografia

1. Hospenthal D. Agents of Mycetoma. Em: "Mandel G, Bennet J, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Disease." 7th ed. *Philadelphia: Churchill Livingstone.* 2010; 3281-85.

2. Ha R. Fungal infection. Em: "Cook G, Zumla A, eds. Manson's Tropical Diseases." 7th ed. *Sunders Elsevier.* 2008; 1176-78.

3. Mahgoub E. Mycetoma. Em: "Guerrant R, Walker D, Weller P, eds. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice." 2th ed. *Sunders Elsevier.* 2007; 892-97.

4. Mahgoub E, Murray I. The history of mycetoma. In: "Mycetoma." *Heinemann Medical*, 1973: 1-5.

5. Lupi O, Tyring S, McGinnis M. "Tropical Dermatology: fungal tropical diseases." *J. Am Acad Dermatol.* 2005; 53:931 - 51.

6. Esteves J, Baptista, Rodrigo F. Micetoma. Em: "Esteves J, Baptista, Rodrigo F, eds. Dermatologia." Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 1980; 1093-1098.

7. Ameen M, Arenas R. "Developments in the management of mycetomas." *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(1):1-7. PubMed PMID: 19076788.

8. Lichon V, Khachemoune A. "Mycetoma: a review." *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7(5):315- 21.

9. Castellani A, De Brito MM, Pinto MR. "An actinomycete isolated from an autochthonous case of mycetoma in Portugal." *J Trop Med Hyg.* 1959; 62(2):27-36. PubMed PMID: 13631735.

10. Cabrita J. "Human mycoses in Portugal." *Mycopathologia et Mycologia applicata.* 1974; 54(3):347-60.

11. Chaveiro MA, Vieira R, Cardoso J, et al. "Cutaneous infection due to Scedosporium apiospermum in an immunosuppressed patient." *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17(1):47-9. PubMed PMID: 12602968.

12. Gouveia C, Fraga A, Filipe P, et al. "Mycetoma of the chest wall due to Nocardia brasiliensis." *Acta Derm Venereol.* 2008; 88(5):508-10. PubMed PMID: 18779894.

13. Cardoso JC, Serra D, Cardoso R, et al. "Cutaneous Pseudallescheria boydii infection in a renal transplant patient: A case report." *Dermatol Online J.* 2009; 15(10):8. PubMed PMID: 19951626.

14. Antunes J, Pacheco D, Travassos R, et al. "Actinomycetoma of the chest wall attributed to Nocardia nova after reconstructive surgery." *Dermatol Online J.* 2012; 18(1): 4. PubMed PMID: 22301041.

15. Wong V, Turmezei T, Weston V. "Actinomycosis." *BMJ.* 2011; 343:1-7. PubMed PMID: 21990282.

16. Liu A, Maender JL, Coleman N, et al. "Actinomycetoma with negative culture: a therapeutic challenge." *Dermatol Online J.* 2008; 14(4):1-8.

17. Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM. "Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of Nocardia brasiliensis and clinical correlation with mycetoma infections." *J Clin Microbiol.* 1993; 31(11):2901-6. PubMed PMID: 8263174.

18. Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, et al. "Molecular Identification of Black-Grain Mycetoma Agents." *J Clin Microbiol.* 2006; 44(10):3517-23. PubMed PMID: 17021076.

19. Borman A, Linton C, Miles S, et al. "Molecular identification of pathogenic fungi." *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(1):i7-12. PubMed PMID: 18063605.

20. Ahmed AO, Abugroun ES. "Unexpected High Prevalence of Secondary Bacterial Infection in Patients with Mycetoma." *J Clin Microbiol.* 1998; 36(3):850-1. PubMed PMID: 9508332.

21. Czechowski J, Nork M, Haas D, et al. "MR and other imaging methods in the investigation of mycetomas." *Acta Radiol.* 2001; 42(1):24-6. PubMed PMID: 11167327.

22. Kumar L, Kumar A, Sethy P, et al. "The dot-in-circle sign of mycetoma on MRI." *Diagn Interv Radiolo.* 2007; 13:193-95. PubMed PMID: 18092291.

23. Fahal A. "Management of mycetoma." *Expert Rev Dermatol*, 2010; 5(1): 1-7.

24. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, et al. "Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection." *Clin Infect Dis.* 2003; 36(3):313-8. Epub 2003 Jan 13. PubMed PMID: 12539073.

25. Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández RF, et al. "Actinomycetoma and Nocardia sp. Report of five cases treated with imipenem or imipenem plus amikacin." *Gac Med Mex.* 2006; 142(3):247-52. PubMed PMID: 16875355.

26. Loulergue P, Hot A, Dannaoui E, et al. "Successful treatment of black-grain mycetoma with voriconazole." *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(6):1106-7. PubMed PMID: 17172376.

27. Negroni R, Tobón A, Bustamante B, et al. "Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis." *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005; 47(6):339-46. PubMed PMID: 16553324.

28. Vaumas C, Bronchard R, Montravers P, et al. "Non pharmacological treatment of severe cutaneous infections: hyperbaric oxygen therapy, dressings and local treatments." *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006; 25(9):986-9. PubMed PMID: 16675193.

29. Shields RC, Nichols FC, Buchta WG, et al. "Hyperbaric oxygen therapy for chronic refractory osteomyelitis of the sternum." *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(5):1661-3. PubMed PMID: 20417809

30. Skiada A, Petrikkos G. "Cutaneous zygomycosis." *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 (5):41-5. PubMed PMID: 19754756.

31. Walker RM, Ashdown LR, Maguire EJ. "Beneficial effects of hyperbaric oxygen therapy in Nocardia brasiliensis soft-tissue infection." *Med J Aust.* 1991; 155(2):122-3. PubMed PMID: 1857290

RPDI
Maio > Agosto 2013 / Vol. 9 > N.º 2

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Leuconostoc e infeções vancomicino-resistentes

Leuconostoc and vancomycin-resistant infections

/ M. Margatho[1] / C. Faria[1] / H. Jorge[2] / H. Oliveira[2] / G. Rocha[1]

[1] Departamento Pediátrico- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE
[2] Serviço de Patologia Clínica– Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE

Correspondência:
Maristela Margatho
Hospital Pediátrico de Coimbra - Avenida Afonso Romão, Santo António dos Olivais
3000-602 COIMBRA
Telemóvel: 239 488 700
e-mail: margatho1979@gmail.com

Artigo recebido em
2013-1-16

Artigo aceite para publicação em
2013-1-30

/ Resumo

As espécies *Leuconostoc* são lactobacilos *Gram*-positivos catalase-negativos resistentes à vancomicina e geralmente sensíveis às penicilinas, hoje reconhecidos como patogénios oportunistas emergentes. As infeções causadas por estes microrganismos são raras e na grande maioria surgem no contexto de imunodeficiência ou doença crónica grave subjacente. A patologia gastrointestinal com perda de integridade da mucosa e o recurso à nutrição entérica e parentérica parecem predispor estes indivíduos ao aparecimento de bacteriémias por *Leuconostoc*.

Os autores descrevem os casos clínicos de duas crianças imunodeprimidas, sob nutrição parenteral, internadas por febre persistente e refratária ao regime antibiótico que incluía um glicopeptídeo. Nas hemoculturas foram isolados cocobacilos *Gram*-positivos resistentes à vancomicina, identificados como *Leuconostoc* spp. Após a substituição da antibioterapia por -lactâmico (e da remoção do cateter venoso central num dos doentes), verificou-se resolução do quadro infecioso.

Pretende-se desta forma alertar para a importância de se considerar a infeção por *Leuconostoc* sempre que bactérias *Gram*-positivas resistentes à vancomicina sejam identificadas em culturas de doentes com fatores de risco.

Palavras-chave: *Leuconostoc*, imunodepressão, vancomicino-resistência

/ *Abstract*

Leuconostoc species are catalase-negative Gram-positive lactobacillus resistant to vancomycin and generally susceptible to penicillin, which are now recognized as emerging opportunistic pathogens. Infections due to these microorganisms are rare and mostly seen in children with immunodeficiency disorders and chronic underlying conditions. Disrupted integrity of the gastrointestinal mucosa and enteral and parenteral nutrition are thought to predispose to Leuconostoc bacteraemia in susceptible patients.

We describe the cases of two immunocompromised children under parenteral

nutrition with unexplained persistent fever despite an antimicrobial regimen that included a glycopeptide.
Vancomycin-resistant Gram-positive coccobacillary bacteria were isolated from blood cultures and identified as Leuconostoc spp.
Bacteraemia resolved in both patients following a course of i.v -lactam antibiotic and after the central venous catheter was removed in one patient.
This report highlights the importance to consider Leuconostoc infections when vancomycin-resistant Gram-positive are identified in cultures of patients at risk.

Keywords: *Leuconostoc, immunodeficiency, vancomycin-resistant*

/ Introdução

As espécies *Leuconostoc* são cocobacilos *Gram*-positivos catalase-negativos da família dos *Leuconostocaceae*. São bactérias ubíquas, presentes no solo, vegetais, leite e produtos lácteos e usadas na indústria alimentar e vinícola pelas suas propriedades fermentadoras. Colonizam o trato gastrointestinal e a pele humana e estão também presentes nalguns fluidos biológicos[1-3].

As infeções causadas por *Leuconostoc* são raras e associam-se quase sempre a estados de imunodepressão, prematuridade, doença grave subjacente, patologia gastrointestinal com alterações na integridade da barreira mucosa, alimentação entérica e parentérica e colonização de cateteres e próteses (biofilme). São portanto infeções habitualmente hospitalares e que surgem após ou no decurso de ciclos de antibioterapia[4-8]. Clinicamente, na maioria dos casos manifestam-se por bacteriémias, podendo também causar infeções do sistema nervoso central, osteomielites e infeções urinárias[9-13].

Os *Leuconostoc* têm características fenotípicas muito semelhantes a outros *Gram*-positivos, tais como *Streptococcus* e *Enterococcus*, o que no passado dificultava a sua identificação microbiológica[14]. No entanto, têm um perfil de suscetibilidade antibiótica particular, caracterizado pela resistência intrínseca aos glicopeptídeos, vancomicina e teicoplanina, o que não é comum entre *Gram*-positivos, salvo em situações de resistências adquiridas[15-17].

A descrição dos casos a seguir apresentados pretende alertar para o facto do uso generalizado de antibióticos de largo espetro fazer emergir, não só espécies resistentes, como também gérmenes menos comuns e habitualmente não patogénicos.

/ Caso clínico 1

Criança do sexo masculino, de 14 meses de idade, raça caucasiana, com infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sem terapêutica antirretroviral, internada para esclarecimento etiológico de síndrome febril intermitente com 12 dias de evolução, sem sinais de focalização, associado a crises de suboclusão intestinal.

Como antecedentes, havia a referir uma cirurgia intestinal no período neonatal por malrotação e volvo intestinais, da qual resultou síndrome do intestino curto e necessidade de Nutrição Parentérica (NP) parcial. Contava já com múltiplos internamentos, a grande maioria motivados por intercorrências infeciosas, sendo que o último ocorrera três semanas antes, em contexto de sépsis a *Streptococcus hominis*.

À admissão, apresentava neutropenia (810/mm3) e linfopenia (215/mm3), proteína C reativa (PCR) 4,5 mg/dl e VS 44 mm/1ªh. Restantes parâmetros bioquímicos sem alterações. A carga viral VIH era de 15.738 cópias e a contagem de linfócitos T CD4 1.383/mm3 (52%), com CD4/CD8 de 1,68. Foram realizados: Hemocultura (HC) colhida de cateter venoso central (CVC), com pesquisa de aeróbios e fungos, urocultura, coprocultura, prova de *Mantoux* e pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* no suco gástrico, radiografia do tórax e ecocardiograma.

Foi instituída antibioterapia empírica com teicoplanina (dose de carga com 10mg/Kg/dia e.v. 12/12h nas primeiras 3 doses, depois cada 24h), ceftazidima (50mg/Kg/dia e.v. 8/8h) e descontaminação intestinal com metronidazol (10mg/Kg/dose 8/8h p.o. 3 dias).

Toda a investigação foi negativa, exceto a HC colhida do CVC (meio BACTEC™ *Peds Plus*™/F *culture vials*), em D1 de internamento. Ao exame direto foram observados cocos *Gram*-positivos, seguidamente repicados para cultura em gelose Columbia com sangue, em aerobiose. A identificação e respetivo antibiograma foram feitos através do método semi-automático ATB™, galerias ID 32 STREP e ATB™ STREP 5 *BioMérieux*. A bactéria foi identificada como pertencente ao género *Leuconostoc* com resistência à vancomicina e cefotaxime e sensibilidade, entre outros antibióticos, à penicilina G. A resistência à vancomicina foi confirmada em paralelo através do método *Kirby-Bauer* (método semi-quantitativo de difusão). O agente foi interpretado como provável contaminante e o doente manteve a terapêutica inicial. A partir de D8, constatou-se apirexia e melhoria clínica gradual, suspendendo-se a antibioterapia em D15.

Em D16, por reinício de febre, repetiu investigação analítica, da qual se destacou a HC de sangue periférico positiva para *Leuconostoc* spp. (D18) e, face ao padrão de sensibilidades, optou-se por iniciar tratamento com cotrimoxazol (75mg/Kg/dia e.v. 6/6h). Em D22, pela persistência da febre e dos episódios de pseudo-oclusão intestinal, foi realizada outra HC de CVC, que veio novamente a isolar o mesmo gérmen. Nesta altura, substituiu-se o cotrimoxazol por penicilina G (50.000 UI/Kg/dia e.v. 6/6h).

Cerca de 10 dias depois, ainda sob antibioterapia, houve um reagravamento do estado geral, associado a febre persistente, repetindo-se HC de CVC (D33), que novamente identificou *Leuconostoc* spp. Este facto motivou a substituição do CVC, observando-se melhoria clínica e resolução do quadro febril nas 48 h seguintes. A penicilina foi mantida até perfazer 14 dias de tratamento, tendo tido alta sem novas intercorrências.

/ Caso clínico 2

Criança do sexo masculino, de 10 anos de idade, raça caucasiana, com imunodeficiência comum variável e história de pneumonias de repetição. Fazia profilaxia com imunoglobulina (ciclos cada 21 dias), azitromicina e metronidazol.

Mantinha-se hospitalizado desde há um mês, na sequência de pneumonia a Pneumococo multirresistente e quadro de desnutrição grave, que motivara suporte nutricional parcial com NP. Nos 10 dias anteriores começara a registar temperaturas febris e subfebris, sem queixas associadas. Ao exame objetivo, apresentava sinais de desnutrição, sem evidência de qualquer foco infecioso.

A investigação inicial mostrou 10.150 leucócitos/mm3, 9.845 neutrófilos/mm3, linfopenia (203/mm3), trombocitose (633.000/mm3) e PCR 7,6 mg/dl. Foram realizados: HC de sangue periférico e de CVC, com pesquisa de aeróbios e fungos, urocultura, pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* na expetoração, radiografia do tórax e ecocardiograma.

Iniciou-se antibioterapia empírica com vancomicina (60mg/Kg/dia e.v. 6/6h), ceftazidima (50mg/Kg/dia e.v. 8/8h) e fluconazol (6mg/Kg/dia e.v. 12/12h).

Na HC de sangue periférico de D1 de internamento foi identificado *Staphylococcus aureus* meticilino-sensível.

Houve melhoria clínica nas 48h seguintes à admissão, mas em D3 o doente reiniciou febre. Foi repetida HC de CVC (negativa) e de sangue periférico, que veio a isolar *Leuconostoc* spp. O estudo molecular confirmou tratar-se da espécie *Leuconostoc* mesenteroides. A antibioterapia foi substituída por ampicilina (100mg/Kg/dia e.v. 6/6h), com resolução da febre 24h depois e HC subsequentes negativas. Cumpriu terapêutica com este antibiótico durante duas semanas, tendo alta clinicamente bem.

/ Discussão

Ambos os casos representam bacteriémias a *Leuconostoc* spp. e os autores colocam duas hipóteses principais sobre a sua origem. Uma delas é ter tido origem na alimentação parentérica administrada, acontecimento já documentado por *Bou et al.*[18] que descreveu dois surtos de infeções nosocomiais por *Leuconostoc* causados por contaminação da nutrição parentérica. A outra hipótese é ter ocorrido translocação bacteriana a nível intestinal, facilitada pela imunodepressão (ambas as crianças), pelos episódios pseudoclusivos (doente 1) e pelas alterações na barreira mucosa intestinal inerentes à malnutrição (doente 2). Também a corroborar esta teoria, alguns estudos identificaram *Leuconostoc* spp. na alimentação entérica (leites de fórmula) administrados a recém-nascidos e a crianças com patologia intestinal que vieram a desenvolver quadros infeciosos semelhantes[19,20].

A contaminação do CVC aquando da sua inserção também é uma porta de entrada possível e que não pode ser excluída, dado que os *Leuconostoc* colonizam a pele. Mas estes doentes já eram portadores do CVC há vários meses, sem aparentar clínica infeciosa. A persistência da febre, no doente 1, deveu-se à focalização da infeção no CVC, comprovada pela melhoria clínica após a sua remoção.

Salienta-se mais uma vez que os denominadores comuns nestas infeções são os estados de imunodepressão, onde se incluem prematuros e todas as doenças debilitantes subjacentes, e patologias gastrointestinais, como a síndrome do intestino curto, algumas malformações congénitas (*gastrosquisis*), estados pós-cirúrgicos gastrointestinais[21-23]. Existem alguns relatos em doentes saudáveis, mas são casos episódicos[24,25].

Importa ainda referir que o uso generalizado de glicopeptídicos, vancomicina e teicoplanina, em ambiente hospitalar, pode induzir a emergência de bactérias *Gram*-positivas vancomicino-resistentes (*Enterococcus* e *Staphylococcus*), bem como o ressurgimento de outras espécies com resistência intrínseca a estes antibióticos (*Leuconostoc*, *Enterococcus, Pediococcus* e *Lactobacillus*)[26].

Pela raridade da infeção, o diagnóstico nem sempre é fácil e a bactéria é muitas vezes interpretada como contaminante, como aconteceu no primeiro doente, motivando o atraso na introdução do antibiótico adequado, ou mesmo confundida com outros *Gram*-positivos multirresistentes.

O primeiro caso descrito ocorreu há cerca de 7 anos, não tendo sido feito estudo molecular, ao contrário do segundo doente, onde se identificou a espécie *Leuconostoc* mesenteróides subsp. mesenteróides, uma das mais frequentemente associadas a infeções no homem.

Em nenhum dos casos foi feita a pesquisa da bactéria nas bolsas de nutrição parentérica, que, presentemente, já é uma realidade nalguns hospitais[18].

Uma outra falha, mas inerente às correntes práticas em Pediatria, é não ser feita por sistema mais do que uma colheita para hemocultura. Isto justifica-se, não só pelo facto da dificuldade na colheita de sangue periférico em crianças pequenas, cujos acessos venosos são difíceis de obter, como pela iatrogenia inerente às múltiplas colheitas séricas a que estes doentes são sujeitos. O tratamento da infeção passa pela remoção do foco infecioso e pela instituição de antibioterapia. A penicilina G e ampicilina são os antibióticos de primeira escolha, podendo ser administrados em associação a aminoglicosídeos (gentamicina), durante 10 a 14 dias.

Em conclusão, é fundamental suspeitar da existência de espécies como os *Leuconostoc* sempre que surjam *Gram*-positivos vancomicino-resistentes nas culturas de doentes com fatores de risco. A falha da antibioterapia de largo espetro nem sempre é explicada por gérmenes multirresistentes e o recurso a estes antibióticos deve ser criterioso e articulado com os laboratórios de Microbiologia.

/ Bibliografia

1. Green M, Wadowsky RM, Barbadora K. "Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from children." *J Clin Microbiol* 1990;28:484-8.

2. Carr FJ, Chill D, Maida N. "The lactic acid bacteria: a literature survey." *Crit Rev Microbiol* 2002;28(4):281-370.

3. Lukjancenko O, Ussery DW, Wassenaar TM. "Comparative genomics of Bifidobacterium, Lactobacillus and related probiotic genera." *Microb Ecol* 2012 ;63(3):651-73.

4. Sonia I, Cuervo M, Jorge CL, Elizabeth RR, Natan HA, Erwing VS. "*Leuconostoc* sp in cancer patients: a descriptive study." *Rev Chil Infect* 2008 ;25(3):184-8.

5. Janow G, Lambert B, Scheiner M, Rosen O, Goldman DL, Soghier L. "*Leuconostoc* septicemia in a preterm neonate on vancomycin therapy: case report and literature review." *Am J Perinatol* 2009 ;26(1):89-91.

6. Yossuck P, Miller-Canfield P, Moffett K, Graeber J. "*Leuconostoc* spp sepsis in an extremely low birth weight infant: a case report and review of the literature." *The West Virginia Med J* 2009 ;105(5):24-7.

7. Ballesteros SMA, Alegría-Puig CR, Fernández-Mazarrasa C, Gutiérrez-Cuadra M. "Bacteremia and sepsis due to *Leuconostoc* mesenteroides." *Med Clin* (Barc) 2010;134(2):87-8.

8. Handwerger S, Horowitz H, Coburn K, Kolokathis A, Wormser GP. "Infection due to *Leuconostoc* species: six cases and review." *Rev Infect Dis* 1990; 12(4):602-10.

9. Friedland I, Snipelisky M, Manikant K. "Meningitis in a neonate caused by *Leuconostoc* sp." *J Clin Microbiol* 1990;29:2125-6.

10. Gillespie RS, Symons JM, McDonald RA. "Peritonitis due to *Leuconostoc* species in a child receiving peritoneal dialysis." *Pediatr Nephrol* 2002;17(11):966-8.

11. Cappelli EA, Barros RR, Camello TCF, Teixeira L, Merquior V. "*Leuconostoc* pseudomesenteroides as a Cause of Nosocomial Urinary Tract Infections." *J Clin Microbiol* 1999 ;37(12):4124-6.

12. Zaoui A, Brousse C, Bletry O, Augouard LW, Boisaubert B. "*Leuconostoc* osteomyelitis." *Joint Bone Spine* 2005;72:79-81.

13. Deye G, Lewis J, Patterson J, Jorgensen J. "A case of *Leuconostoc* ventriculitis with resistance to carbapenem antibiotics." *Clin Infect Dis* 2003 ;37:869-70.

14. Buu-Hoi A, Branger C, Acar JF. "Vancomycin-Resistant Streptococci or *Leuconostoc* sp." *Antimicrob Agents Chemother* 1985 ;28(3):458-60.

15. Romero B, Morosini MI, Loza E, Rodríguez-Baños M, Navas E, Cantón R, Campo RD. "Reidentification of Streptococcus bovis isolates causing bacteremia according to the new taxonomy criteria: still an issue?." *J Clin Microbiol* 2011 ;49(9):3228-33.

16. Isenberg HD, Vellozzi EM, Shapiro J, Rubin LG. "Clinical Laboratory Challenges in the Recognition of *Leuconostoc* spp." *J Clin Microbiol* 1988 ;26(3):479-83.

17. Jorgensen JH, Hindler JF. "New consensus guidelines from the Clinical and Laboratory Standards Institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated fastidious bacteria." *Clin Infect Dis* 2007 ;44:280-7.

18. Bou G, Saleta JL, Nieto JAS, Tomás M, Valdezate S, Sousa D. "Nosocomial outbreaks caused by *Leuconostoc* mesenteroides subsp. mesenteroides." *Emerg Infect Dis* 2008;14(6):968-71.

19. Carapetis J, Bishop S, Davis J, Bell B, Hogg G. "*Leuconostoc* sepsis in association with continuous enteral feeding: two case reports and a review." *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:816-23.

20. Jofré L, Sakurada A, Ulloa T, Hormazábal JC, Godoy V, Fernández J. et al. "Infección por *Leuconostoc* en pacientes con síndrome de intestino corto, nutrición parenteral y alimentación enteral continua." *Rev Chil Infect* 2006 ;23:340-5.

21. Dhodapkar KM, Henry NK. "*Leuconostoc* bacteremia in an infant with short-gut syndrome: case report and literature review." *Mayo Clin Proc* 1996 ;71:1171-4.

22. Goenaga SMA, Alberdi F, Carrera JA, Millet SM, Garde OC. "*Leuconostoc* spp bacteremia in a patient with intestinal pseudoobstruction." *An Med Interna* 2003 ;20(1):53-4.

23. Florescu D, Hill L, Sudan D, Iwen PC. "*Leuconostoc* bacteremia in pediatric patients with short bowel syndrome: Case series and review." *Pediatr Infect Dis J* 2008 ;27:1013-9.

24. Casanova-Román M, Rios J, Sánchez-Porto A, Gomar JL, Casanova-Bellido M. "*Leuconostoc* bacteremia in a healthy infant." *Minerva Pediatrica* 2003 ;55(1):83-6.

25. Martínez-Pajares JD, Díaz-Morales O, Acosta-González F, Ramos-Díaz JC. "Sepsis by *Leuconostoc* spp. in a healthy infant." *Arch Argent Pediatr* 2012 ;110(2):32-4.

26. Swenson JM, Facklam RR, Thornsberry C. "Antimicrobial Susceptibility of Vancomycin-Resistant *Leuconostoc*, Pediococcus, and Lactobacillus Species." *Antimicrob Agents Chemother* 1990 ;34(4):543-9.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Febre Escaro-Nodular com falência multiorgânica – caso clínico

Boutonneuse fever with multiple organ failure – case report

/ J Gouveia[1] / AS Serafim[1] / A Cardoso[1]
/ C Maltêz[1,2] / A Pinto[2] / AC Pereira[2]
/ H Vilela[2] / PA Fernandes[2] / F Campante[1,2]

[1] Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.
[2] Unidade de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.

Correspondência:
João Paulo Pereira de Gouveia
Rua SDUB "Os Franceses" nº3 3ºFte / 2835-310 Lavradio
Telemóvel: 965 268 195
Fax: 309 712 109
e-mail: joaodegouveia@me.com

Artigo recebido em
2013-1-31

Artigo aceite para publicação em
2013-4-10

/ Resumo

A febre escaro-nodular é endémica dos países mediterrânicos, tendo uma clínica muito característica e um curso habitualmente benigno.
Apresenta-se um caso de um homem de 63 anos, com antecedentes de hipertensão arterial e carcinoma epidermóide do pulmão, que recorre ao Serviço de Urgência por febre e mialgias. Apresentava um exantema micronodular generalizado, e uma lesão abdominal compatível com "tache noir", tendo-se colocado a hipótese de febre escaro-nodular, e iniciado terapêutica com doxiciclina.
O quadro evoluiu com hipotensão, hipoperfusão periférica, desorientação, trombocitopénia, insuficiência renal e hepática, pelo que foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), em falência multiorgânica, com necessidade de ventilação invasiva, aminas vasoactivas e técnica de substituição renal.
Foi associada ciprofloxacina com melhoria do quadro, recuperação da função renal e respiratória. Houve necessidade de amputações selectivas devido à necrose das extremidades.
Verificou-se ainda tetraplegia, tendo-se colocado as hipóteses de Síndrome de Guillain-Barré versus "tick paralysis", que melhorou com imunoglobulina e fisioterapia.
Após 29 dias de internamento na UCI foi transferido para o Serviço de Medicina, mantendo ainda paraparésia.
Apesar da febre escaro-nodular ser relativamente comum no nosso país, este caso destaca-se pela concomitância das múltiplas complicações associadas que o tornaram particularmente grave.

Palavras-chave: febre escaro-nodular, falência multiorgânica, choque séptico, *tick paralysis*, *rickettsia*

/ Abstract

Boutonneuse fever is endemic in countries surrounding the Mediterranean Sea. It has very distinctive clinical features and its course is usually benign.
The authors report the case of a 63 year old man, with past medical history of

arterial hypertension and epidermoid lung carcinoma, that was admitted into our hospital Emergency Department due to fever and myalgia. The patient presented with a generalized micronodular exanthema, and an abdominal lesion suggestive of "tache noir". Based on a presumptive diagnosis of Boutonneuse fever, therapy with doxycycline was initiated.
The patient developed arterial hypotension, peripheral hypoperfusion, disorientation, thrombocytopenia, renal and hepatic failure and was transferred to the Intensive Care Unit (ICU) with multiple organ failure, requiring invasive mechanical ventilation, vasoactive agents and renal replacement therapy. Ciprofloxacin was then added to the therapy with subsequent improvement of his condition and concomitant renal and respiratory function recovery. Due to necrosis of extremities, selective amputation was required.
The patient then developed tetraplegia, consistent with a presumptive diagnosis of Guillain–Barré syndrome versus "tick paralysis", which improved with physical therapy and Immunoglobulin.
After 29 days in the ICU, the patient was transferred to the Internal Medicine department, still suffering from paraplegia.
Although boutonneuse fever is relatively common in Portugal, this case stands out for its multiple complications that made it remarkably severe.

Keywords: *Boutonneuse fever, multiple organ failure, septic shock, tick paralysis, Mediterranean spotted fever, rickettsia*

/ Introdução

A febre escaro-nodular, também designada febre botonosa, febre mediterrânica ou "febre da carraça" foi identificada em 1910 na Tunísia por Conor e Bruch, sendo descrita pela primeira vez em Portugal em 1930 por Ricardo Jorge.[1,2,3] É uma doença infecciosa do grupo das rickettsioses humanas, causada por bactérias do complexo *Rickettsia conorii*.[1,2,3] É transmitida pela picada de um vector – *Rhipicephalus sanguineus* ("carraça do cão") e tendo como reservatório cães, raposas e pequenos roedores, sendo o Homem um hospedeiro acidental.[3] É endémica dos países da bacia do mediterrâneo e sul da europa incluindo Portugal onde são declarados em média 960 casos ano sendo o Alentejo a zona com maior incidência.[1] Em Portugal existem duas estirpes do complexo *R. conorii* responsáveis pela doença: *R. conorii Malish* e *R. conorii Israeli*, sendo a segunda mais virulenta e associada a maior número de casos fatais.[4]

Após a inoculação através da picada do vector infectado, há uma reacção inflamatória no local de inoculação que leva a necrose cutânea e origina a escara de inoculação ("tache noir").[5,6] Há então um período de incubação de três a sete dias, geralmente assintomático, seguindo-se uma fase prodrómica caracterizada por febre, mialgias, cefaleias, fotofobia e alterações gastrointestinais.[7] Após três a cinco dias surge um exantema maculopapular, não pruriginoso, ascendente, e que não poupa as superfícies palmoplantares.[2,8,9] Após essa fase entra-se na fase de convalescença que dura duas a três semanas, com apirexia e melhoria gradual.

O diagnóstico é fundamentalmente clínico e baseia-se na tríade: febre, exantema, escara de inoculação. Existem ainda métodos laboratoriais serológicos, com imunofluorescência directa e indirecta para detecção de anticorpos anti-rickettsia e a reacção de Weil-Felix que apresenta baixa especificidade e sensibilidade.[6,10,11]

O tratamento consiste na remoção do vector e na terapêutica antibiótica, sendo primeira linha doxiciclina e segunda linha claritromicina, cloranfenicol e ciprofloxacina.[6]

Apesar de ser uma doença geralmente benigna e autolimitada, 5 a 6% dos doentes apresentam formas mais graves,[1,12] sendo estes casos relacionados com doentes idosos, diabéticos, alcoólicos, com deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase, insuficiência cardíaca ou renal, doença hepática crónica ou neoplasias.[6]

/ Caso clínico

A FASF, sexo masculino, 63 anos de idade, caucasiano, reformado, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (HNSR), Barreiro, em Julho de 2012, por um quadro clínico de febre, mialgias e cefaleias.

Apresentava antecedentes de hipertensão arterial, síndrome depressivo e carcinoma epidermóide do pulmão moderadamente diferenciado T3N2M0, já submetido a cirurgia e quatro ciclos de quimioterapia com vinorelbina e carboplatina (último em Janeiro de 2012), actualmente em remissão completa. Sem antecedentes familiares relevantes e sem hábitos tabágicos, etanólicos e toxifílicos. Medicado habitualmente com fluoxetina.

Epidemiologicamente tratava-se de um doente reformado mas que trabalhava diariamente no campo, no cultivo de produtos agrícolas, residia numa moradia com eletricidade e saneamento básico, ingeria habitualmente água da rede e referia contactos com vários animais nomeadamente cães, bem como actividades de caça e pesca.

O quadro febril tinha quatro dias de evolução, apresentando o doente concomitantemente uma lesão supra-umbilical com sinais inflamatórios, que não foi valorizada na altura, tendo tido alta com o diagnóstico presuntivo de quisto sebáceo infectado.

Após quatro dias recorre novamente ao SU apresentando um quadro já diferente, com tosse, dispneia, desorientação temporo-espacial e exantema generalizado, pelo que foi solicitada observação por médico de Medicina Interna. Objectivamente encontrava-se vigil, colaborante, com períodos de desorientação. Discretamente hipotenso e sub-febril, e apresentava um exantema micronodular generalizado que não poupava a palma das mãos e planta dos pés. Apresentava a mesma lesão supra-umbilical, claramente compatível com "tache noir".

Foi internado com a hipótese diagnóstica de Febre Escaro-Nodular, tendo iniciado terapêutica endovenosa com doxiciclina 100mg 12/12h. A reacção de Weil-Felix foi negativa. Ao segundo dia de internamento assistiu-se a uma agravamento do estado clínico com hipotensão, confusão, oligoanúria, hipoxémia e sinais de hipoperfusão periférica. Neste contexto, foi assumido choque séptico com falência multiorgânica, sendo o doente transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Hospital.

Foi sedado e ventilado invasivamente por insuficiência respiratória global, tendo igualmente necessitado de suporte aminérgico com noradrenalina. Apresentava ainda sinais de insuficiência hepática e hematológica, com trombocitopénia, e falência renal, com necessidade de técnica de suporte renal contínua (Quadro I). Os sinais de isquémia das extremidades, que envolviam predominantemente os dedos de ambas as mãos foram agravando, acabando por evoluir para necrose.

Neste contexto foi associada ciprofloxacina 400mg 12/12h ao esquema antibiótico.

Começou então a verificar-se uma melhoria progressiva do quadro clínico, tendo sido possível a suspensão da técnica de suporte renal ao 4º dia de UCI. Ficou apirético ao 7º dia e ao 8º dia foi retirado o suporte aminérgico.

Após a suspensão da sedação detectou-se um quadro de tetraparésia flácida, tendo o doente realizado tomografia computorizada (TC) crânio-encefálica que não revelou alterações agudas. Foi efectuada punção lombar onde se verificou uma dissociação albumino-citológica, sendo o exame cultural negativo, e foi ainda realizado electromiograma onde se documentou uma polineuropatia axonal motora recente, compatível com síndrome de Guillain-Barré.

Dado o contexto clínico, foram colocadas



Figura 1. Amputação de D2, D3, D4 e D5 da mão direita e da mão esquerda

QUADRO I – EVOLUÇÃO ANALÍTICA

	D2 SU	D1 UCI	D2 UCI	D3 UCI	D8 UCI	D17 UCI	D31 UCI
Hemoglobina (g/dL)	14.6	14.6	14.1	13.1	8.7	8.7	11
Leucócitos (x109/L)	11.4	20	25.9	25.5	15.3	11	9.3
Neutrófilos (%)	96.2	97.8	92.9	84.5	81.7	72.2	68.2
Plaquetas (x109/L)	42	19	7	5	52	201	386
PCR (mg/L)	371	337.4	291	223.9	27	20.7	9.6
INR	1.06	1.12	1.06	1.01		0.98	1.00
Ureia (mg/dL)	133	153	67	79	139	29	38
Creatinina (mg/dL)	3.32	2.84	1.07v	1.43	1.04	0.32	0.51
AST (UI/L)	131	198	258	182	82	33	12
ALT (UI/L)	73	95	111	108	77	51	13
Bilirrubina T (mg/dL)		1.25	3.94	2.75	0.64	0.52	0.26
Bilirrubina D (mg/dL)		1.23	3.74	3.74	2.73	0.53	0.31

as hipóteses diagnósticas de síndrome de Guillain-Barré versus "tick paralysis", tendo o doente iniciado terapêutica com imunoglobulina endovenosa e fisioterapia.

Ao 17º dia de UCI terminou a terapêutica antibiótica, tendo sido possível ainda a extubação.

Ao 30º dia de UCI, já com estabilidade clínica, procedeu-se então à amputação de D2, D3, D4 e D5 da mão direita e da mão esquerda (Fig. 1) e amputação de D3 do pé esquerdo (Fig. 2), sendo o doente transferido para o Serviço de Medicina Interna ao 31º dia de internamento.

Os testes serológicos solicitados no início do internamento, que foram realizados no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) pelo método de imunofluorescência indirecta, só foram conhecidos ao 30º dia de internamento, tendo revelado IgG>=128 e IgM>=32 para *R. conorii*. Confirmou-se assim a infecção mas não foi possível efectuar a distinção das estirpes, apesar dessa caracterização genética ter sido solicitada. Igualmente nesta altura foi conhecido o resultado da quantificação da glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária, realizada por técnica de espectrofotometria, cujo valor foi de 5,2 IU/gHb, excluindo a deficiência desta enzima.

O doente manteve a fisioterapia, assistindo-se a uma melhoria progressiva do quadro de paraparésia, bem como das funções renal e hepática, acabando por ter alta para uma Unidade de Reabilitação, já com alguma recuperação das funções motoras.

A repetição dos testes serológicos, realizada igualmente no INSA pelo método de imunofluorescência indirecta oito meses após o internamento, comprovou a seroconversão, tendo-se documentado IgG positivo (1024) e IgM negativo (<32) para *R. conorii.*

/ Discussão e Conclusões

A febre escaro-nodular é uma doença endémica em Portugal, [1] cujo diagnóstico é fundamentalmente clínico e assenta na tríade febre, exantema e escara de inoculação. Como nem sempre se verificam todos os critérios e, tratando-se de sinais que isoladamente são inespecíficos, o seu diagnóstico exige do médico



Figura 2. Amputação de D3 do pé esquerdo

um elevado índice de suspeição. Dos testes serológicos, a reacção de Weil-Felix, apesar de ser rápida e habitualmente disponível, apresenta baixa sensibilidade e especificidade,[6,10,11] sendo que no caso descrito o resultado foi negativo, apesar de o doente apresentar toda a clínica da doença. Os testes serológicos por imunofluorescência são mais específicos, mas para além de nem sempre se encontrarem disponíveis, o seu resultado não é imediato. Assim, o diagnóstico deve ser baseado na clínica e o mais precoce possível para possibilitar uma abordagem igualmente precoce e eficaz.

Apesar de geralmente ter um curso relativamente benigno, podem surgir complicações graves e potencialmente fatais em 5-6% dos doentes.[1] Estes casos estão habitualmente relacionados com factores de risco, nomeadamente doentes idosos, diabéticos, alcoólicos, com deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase, insuficiência cardíaca ou renal, doença hepática crónica ou neoplasias.[6] A estirpe de *R. conorii* também pode desempenhar um papel importante na gravidade da doença, estando os quadro causados pela estirpe Israelli mais frequentemente associados a situações de maior gravidade, e mesmo fatais.[4] Neste caso, apesar de o doente apresentar a tríade característica, e de ter sido feito um diagnóstico célere e uma instituição precoce de terapêutica dirigida, houve uma evolução inicialmente desfavorável, com choque séptico, atingimento hepático e falência respiratória, renal, hematológica e neurológica. Concomitantemente, assistiu-se a uma isquémia das extremidades, provavelmente relacionada com fenómenos de vasculite[13] e agravada pelo uso de aminas vasoactivas no tratamento do choque. Este fenómeno culminou na necessidade de amputação de cinco dedos das mãos e do pé esquerdo.

A gravidade deste quadro, com necessidade de internamento prolongado em Cuidados Intensivos e que, apesar de prontamente identificado e tratado, não evitou múltiplas complicações, é demonstrativa da agressividade da doença, nomeadamente em doentes com as comorbilidades já referidas. No caso deste doente, não havia história de tabagismo, alcoolismo, diabetes mellitus, nem deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, sendo a única comorbilidade relevante, a existência de neoplasia do pulmão, actualmente em regressão. Estando a estirpe *Israelli* habitualmente implicada nos quadros de maior gravidade, e em que a insuficiência renal e o envolvimento hepático se associam a evoluções desfavoráveis, mesmo fatais[4], poder-se-á especular que neste caso em que houve falência multiorgânica, poderia ter sido essa a estirpe implicada. No entanto, infelizmente, não foi possível essa confirmação.

A "tick paralysis" é uma complicação pouco frequente da febre escaro-nodular, nomeadamente na bacia do Mediterrâneo. [14,15] É causada por uma neurotoxina produzida pela própria carraça, sendo a remoção da carraça habitualmente suficiente para a melhoria dos sintomas. No caso presente, apesar de o doente já ter procedido à remoção da carraça, a sintomatologia persistiu, pelo que foi considerada uma síndrome de Guillain-Barré, semiologicamente indistinguível da "tick paralysis". Optou-se assim pela terapêutica com imunoglobulina em associação com fisioterapia.

Este caso ilustra um leque abrangente de complicações, algumas delas raras, de uma doença relativamente comum no nosso país que, pela sua concomitância e complexidade o tornaram particularmente grave. Reforça-se a importância de realizar um diagnóstico célere e uma terapêutica antibiótica dirigida, bem como de estar atento a complicações, potencialmente fatais.

/ Bibliografia

1. Sousa R, Nóbrega S, Bacellar F, Torgal J. "Sobre a Realidade da Febre Escaro-Nodular em Portugal." *Acta Med Port.* 2003;16:429-436.

2. Poças J, Bacellar F, Filipe A. "Clínica e Diagnóstico Laboratorial da Febre Escaro-Nodular." *Med Interna.* 2002;9:52-56.

3. Oliveira J, Corte-Real R. "Rickettsioses em Portugal." *Acta Med Port.* 1999;12:313-321.

4. Sousa R, França A, Nóbrega S, Belo A, Amaro M, Abreu T, et al. "Host and microbial risk factors and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in Portuguese patients." *J Infect Dis.* 2008;198(4):576-585

5. Walker D. "Targeting Rickettsia." *N Engl J Med.* 2006;354(13):1418-1420.

6. Antunes F, Doroama M, Quaresma MJ, Forte M, Lobo O, Rosário VE, et al. "Manual Sobre Doenças Infecciosas." Lisboa: *Permanayer*; 2003.

7. Louro E, Campos A, Leitão J, Carvalho A, Santos R, Reis C, et al. "Febre Escaro-Nodular: uma zoonose benigna?." *Rev Soc Port Med Interna.* 2006; 13(1):14-18.

8. Sanchez GMM, Sanchez GMC. "Rickettsiosis: fiebre botonosa mediterranica." *Medicina Integral.* 2001;38: 110-5.

9. Rovery C, Brouqui P, Raoult D. "Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery." *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1360-1367.

10. Mims C, Dockrell H, Goering R, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. "Medical Microbiology." 3rd edition. USA: *Mosby*; 2004. p. 386-389.

11. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. "Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases." *Am J Trop Med Hyg.* 1986;35(4):845-850.

12. Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E, Vidal-Sanahuja R, Muñoz-Espin T, Nolla-Salas M, et al. "Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases." *Rev Infect Dis.* 1985;7(5):635-42.

13. Montenegro MR, Mansueto S, Hegarty BC, Walker DH. "The histology of "taches noires" of boutonneuse fever and demonstration of Rickettsia conorii in them by immunofluorescence." *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1983;400(3):309-17.

14. Gothe R, Kunze K, Hoogstraal H. "The mechanisms of pathogenicity in the tick paralyses." *J Med Entomol* 1979;16(5): 357–369.

15. Edlow JA. "Tick paralysis." *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(3):167-177.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 13º Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia
Data: 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

/ Pneumocystis e Pneumocistose
1º Encontro Ibero-Americano e dos Países de Língua Oficial Portuguesa
Data: 24 a 26 de Outubro de 2013
Local: Lisboa – Instituto de Higiene e Medicina Tropical
e-mail: pneumo2013@ihmt.unl.pt

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 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

/ 6th Annual BHIVA Conference for the Management of HIV/Hepatitis Co-infection in collaboration with BASL and BVHG
13 Nov, 2013
Venue: Queen Elizabeth II Conference Centre
Location: London
http://www.bhiva.org/BHIVAHIVHep2013.aspx

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

/ 16th International Congress on Infectious Diseases
April 2-5, 2014
Cape Town, South Africa
www.isid.org/icid

/ 24th ECCMID
10-13 May, 2014
Barcelona, Spain
www.escmid.org/eccmid2014

/ 20Th International AIDS Conference
July 20-25, 2014
Melbourne, Australia
www.aids2014.org

Errata

A Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas também erra

No anterior número da Revista (Vol. 9 nº 1) verificaram-se duas incorrecções ortográficas:

- No artigo da autoria de C.A. Teixeira e colaboradores (vol 9, nº 1, pág. 18), a palavra "pulmunar" no título do artigo deverá ser substituída por "pulmonar". Este erro está duplicado na Capa e no Índice da Revista;

- Na carta ao editor da autoria de C. Nobre e colaboradores (Vol 9, nº 1, pág. 46) surge erradamente a indicação de "Unidade de Joaquim Urbano" na referência ao local de trabalho dos Autores. Deve ser omissa esta informação.

Do facto pedimos desculpa aos Autores e aos Leitores.

O Editor

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 Científico 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 outro meio de divulgação 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 devem estar concluídas até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento a enviar como 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)