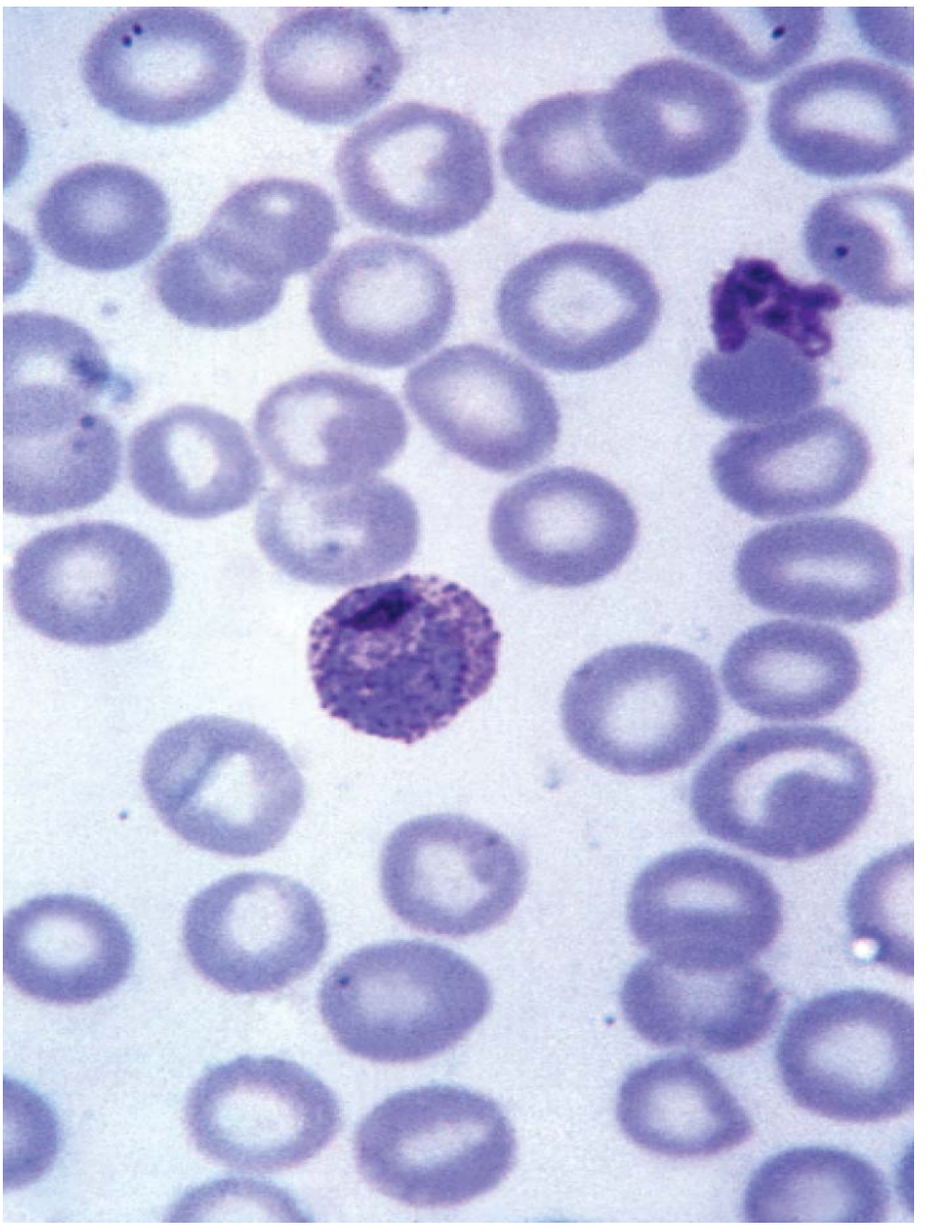
VOLUME 10
02/ RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Maio > Agosto 2014
ISSN 0870-1571

Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras

/047



/045 VIH-2: O Vírus negligenciado

/054 Novos fármacos para a hepatite C na co-infecção por VIH

/062 Tuberculose do aparelho reprodutor feminino: Experiência de 10 anos

/070 Análise retrospetiva de infecções em doentes submetidos a colocação de prótese do joelho e da anca do Hospital da Prelada

/079 Infecção e anticorpos antifosfolipídicos

/083 Dr. Rui Almeida Côrte-Real

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 10, N.º 2, Maio > Agosto de 2014 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

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
Ângela Andrade

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
-

/ 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.º 8/99 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.

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 - Prof.ª 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

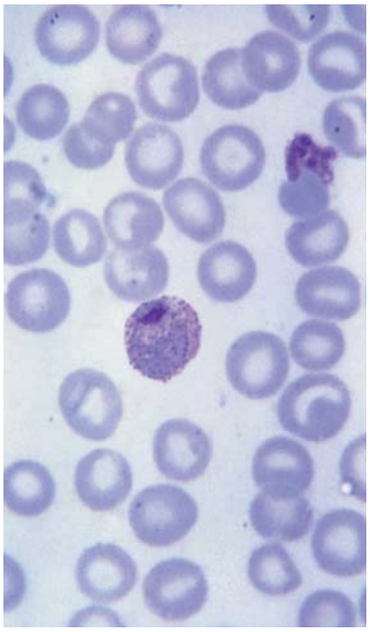
/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
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 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)

ÍNDICE / *INDEX*

02/RPDI

Maio > Agosto de 2014 / Vol. 10 > N.º 2



EDITORIAL / *EDITORIAL*

045 VIH-2: O Vírus negligenciado
/ Prof. Francisco Antunes

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

047 Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras
/ J. David de Morais

054 Novos fármacos para a hepatite C na co-infecção por VIH
/ C. Valente / J. Cortez / J. Saraiva da Cunha

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

062 Tuberculose do aparelho reprodutor feminino
/ I. Ramiro / F. Caeiro / G. Mendinhos / A. P. Santos / J. Silva Pereira

070 Análise retrospetiva de infeções em doentes submetidos a colocação de prótese do joelho e da anca do Hospital da Prelada
/ A. Santos / J. Saavedra / H. Ferreira

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

079 Infecção e anticorpos antifosfolipídicos
/ M. Eulálio / A. Santos / R. Santos / A. Carvalho

IN MEMORIAM

083 Dr. Rui Almeida Côrte-Real

084 Agenda / *Notebook*

085 Fórum

086 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

VIH-2: O Vírus negligenciado



/ Prof. Francisco Antunes
Especialista em Doenças Infecciosas e Medicina Tropical
Instituto de Saúde Ambiental
Faculdade de Medicina de Lisboa

Em 1985, quatro anos depois de ser identificada a sida como entidade clínica distinta (1981), associada a HTLV-III, mais tarde designado por VIH-1, uma equipa liderada por Max Essex, veterinário da Harvard School Public Health, reconheceu, numa população de prostitutas senegalesas saudáveis (África Ocidental), a presença de anticorpos com reacção cruzada com o vírus de um macaco da África Ocidental [simian T-lymphotropic virus type III ($STLV\text{-}III_{AGM}$), do African Green Monkey].

Os resultados dos estudos de reactividade com antigénios de HTLV-III e de STLV-III sugeriam que aquelas senegalesas tinham sido expostas a um vírus mais próximo de STLV-III do que de HTLV-III. Até então, nesta região da África Ocidental, não tinha sido identificado nenhum caso de sida ou de doença relacionada com sida, contrariamente ao que se vinha a verificar em certos países da África Central, onde a sida teria tido a sua origem e onde VIH-1 circularia desde 1970. Um ano mais tarde, em 1986, Luc Montagnier, da Unité d'Oncologie Virale, do Instituto Pasteur, de Paris [em 1983, isolara um retrovírus de um doente com linfadenopatias, que designou de lymphadenopathy virus (LAV), com as mesmas características de HTLV-III], e um grupo de trabalho, no qual se incluíam José Luís Champalimaud e Maria Odette Santos Ferreira, identificaram, de dois doentes da África Ocidental, um vírus distinto do agente etiológico da sida (LAV/HTLV-III/VIH-1), na altura designado por LAV-II. Um dos doentes era natural da Guiné-Bissau e estava internado no Hospital de Egas Moniz, com contagem de linfócitos $TCD4^+$ de 85 céls/µL e com um quadro clínico sugestivo de sida, mas com a serologia para LAV repetidamente negativa, e o outro doente, de Cabo Verde, era seguido desde 1983, no Hôpital Claude Bernard, em Paris, com contagem de linfócitos $TCD4^+$ de 100 céls/µL e com sida, de acordo com os critérios do Centers for Disease Control, todavia desde então, sempre com serologia para LAV negativa.



Este vírus era idêntico a um vírus identificado, pelo mesmo grupo de Max Essex, em três senegaleses saudáveis, com a designação de HTLV-IV, com anticorpos com reacção cruzada, também, para STLV-III_{AGM}, já observada anteriormente, em 1985. Tal como acontecera para VIH-1, em 1983 e 1984, com o vírus isolado por Luc Montagnier, denominado de LAV e por Roberto Gallo intitulado HTLV-III, agora em 1986, os isolados do grupo francês e do grupo americano foram analisados em conjunto. O soro de um dos senegaleses reagiu com dois antigénios major de LAV-II, indicando que HTLV-IV e LAV-II poderiam ter uma relação muito próxima, no entanto, na altura, HTLV-IV não parecia associada à sida. Na realidade, LAV-II e HTLV-IV eram um e único vírus, mais tarde designado por VIH-2.

Se bem que VIH-1 seja responsável pela maioria dos casos da pandemia de sida, a infecção por VIH-2 é uma importante causa de doença, particularmente em países da África Ocidental (Guiné-Bissau, Gâmbia, Senegal, Cabo Verde, Costa do Marfim, Gana, Mali, Serra Leoa e Nigéria). A infecção por VIH-2 com o seu epicentro na África Ocidental, propagou-se para outras regiões de África, para a Europa, Índia, Brasil e Estados Unidos da América. Na Europa é encontrada, principalmente, naqueles países com ligações históricas com a África Ocidental, em particular Portugal e França. Em Portugal, até Dezembro de 2012, o número total de casos registados de VIH-2 foi de 1.436, estando estável, nos últimos 10 anos, com 52 casos/ano, em média, em comparação por exemplo com Espanha, com 297 casos e uma média de 20/ano.

Para além dos países endémicos de VIH-2, na África Ocidental, Portugal é dos países que regista uma das maiores incidências no Mundo e, em particular, na Europa, a par com a França e superior à da Espanha.

Vários estudos comparativos, entre VIH-1 e VIH-2, permitiram demonstrar que este tem menor infecciosidade, viremia mais baixa (menor risco de transmissão sexual e vertical), maior período assintomático (no entretanto, se o doente não for tratado e os seus $TCD4^+$ diminuírem, a evolução clínica para a sida e morte, é semelhante à de VIH-1).

Para além de outros aspectos, ainda mal esclarecidos, do ponto de vista clínico torna-se premente desenvolver um teste comercial quantitativo para a determinação da sua carga vírica, por forma a facilitar a monitorização da terapêutica e são necessários estudos randomizados, comparando as diferentes opções terapêuticas para os doentes com infecção por VIH-2.

O papel que Portugal teve na descoberta de VIH-2 e a recente conferência internacional "VIH-2: o vírus esquecido", encerrando o programa da campanha "VIH/sida em Portugal: reflectir e agir", organizada pelo Programa Nacional para a Infecção VIH/sida, com a colaboração do Instituto de Medicina Molecular, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, e envolvendo a participação de quase todos aqueles que, durante cerca de 30 anos, têm dado o seu contributo para os avanços no seu conhecimento, são reveladores da importância que este vírus tem para o País.

No entretanto, na vizinha Espanha, em 11 de Dezembro de 2013, teve lugar a reunião do Grupo Español del VIH-2/HTLV, fundado há 25 anos e que tem dado uma contribuição relevante para o conhecimento da infecção por VIH-2, proporcionalmente superior ao de Portugal, tendo em conta a maior prevalência (cerca de 10 vezes mais) e incidência (cerca de 3 vezes mais) encontradas no nosso País, em comparação com os nossos vizinhos espanhóis. Dado o número relevante de infectados por VIH-2 e não nos faltando massa crítica, o que nos falha para criar, em Portugal, um Grupo Português de Estudo da Infecção por VIH-2, à escala nacional, envolvendo centros clínicos e de investigação, por forma a desempenharmos um papel mais relevante na luta contra a sida, relacionada com este vírus negligenciado?

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras – I Parte

Malaria in Portugal: past, present and future prospects – Part I

/ J. David de Morais

Especialista em Medicina Tropical, Infecciologia e Medicina Interna; mestrado em Saúde Pública Tropical; doutoramento e agregação em Parasitologia (aposentado).

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Rua José Régio, 36
7005-537 Évora
telef.: +351 266751848
e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

Artigo recebido em
17/03/2014
Artigo aceite para publicação em
06/04/2014

"This is the DDT era of malariology. For the first time it is economically feasible for nations to banish malaria completely from their borders."

P. F. Russel, 1952.[1]

"Dr. Sadun's remark that DDT has probably gone further to eradicate malariologists than mosquitoes is pertinent."

G. M. Edington, 1967.[2]

/ Resumo

Introdução: O autor analisa neste trabalho as estatísticas oficiais respeitantes a mais de um século de ocorrência de malária em Portugal (1902 a 2012), apurando os seguintes parâmetros: malária indígena, malária importada, distribuição por anos, sexos, idades, meses e distritos. No final, examina a hipotética eventualidade de reintrodução da malária no País.

Palavras-chave: malária indígena, malária importada, Portugal, *Plasmodium*, *Anopheles*.

/ Abstract

In this article the author analyses official statistics relating to over a century of occurrence of malaria in Portugal (1902-2012), determining the following parameters: indigenous malaria, imported malaria, distribution by year, sex, age, months and region. The author also analyses the possibility of reappearance of malaria in the country.

Key-words: *indigenous malaria, imported malaria, Portugal, Plasmodium, Anopheles.*

/ Introdução

Sinonímia: malária, paludismo, impaludismo, sezões, sezonismo, maleitas, caquexia palustre, febres intermitentes, carneiradas.

A antiguidade filogenética dos plasmódios é, hoje em dia, (re)conhecida e remonta a milhões de anos antes do aparecimento do Homem na Terra: "(...) *The plasmodium lineage that led to human malaria is thought to have infected ancestral primate species from around 50 million years ago* (...)".[3] De acordo com estudos de genética molecular, os *Plasmodium vivax, P. ovale* e *P. malariae*, que actualmente infectam seres humanos, tiveram origem em símios, há 25-50 milhões de anos. Quanto ao *P. falciparum*, a sua origem parece menos clara. Todavia, "(...) *molecular genetic analyses indicate that humans acquired falciparum malaria directly from birds.* (...)"[3] E porque o *P. falciparum* é uma espécie que terá tido os seus hospedeiros definitivos em aves, que não em mamíferos, e, outrossim, porque a sua presença no ciclo de transmissão humana é mais recente, ele conserva um carácter mais maligno, posto que ainda não se adaptou suficientemente ao hospedeiro humano e vice-versa (lembre-se, a propósito da adaptação humana, o polimorfismo genético de mitigação da infecciosidade malárica na drepanocitose e na 'mutação Duffy negativa' em África; na ovalocitose na Papua Nova Guiné; na talassémia na bacia mediterrânica, etc.). [3,4]

O estabelecimento da agricultura na Grécia, em 7000 a.C., deverá ter permitido a introdução da malária naquele território, de onde se terá difundido pela Europa: subsequentemente, nem mesmo países como a Inglaterra, Suécia e Finlândia foram poupados (ainda na década de 40, um médico finlandês veio estagiar a Portugal, no "Instituto de Malariologia de Águas de Moura", preparando-se para combater mais eficientemente a doença no seu país, onde então "ocorriam mais de 2000 casos de malária, por ano"[5]). O paludismo fustigou inclementemente a Grécia Antiga (Homero e Hipócrates, por exemplo, teriam sido vitimados por esta protozoose), tendo sido Hipócrates (c. 460-c. 370 a.C.) o primeiro autor a dar-nos uma descrição clara da doença e da sua origem nos miasmas emanados das lagunas (doença dos "mala-aria", lhe chamariam os italianos no Renascimento). Aliás, quem atravesse a região grega da Beócia vê, hoje em dia, as terras baixas e planas agora cultivadas, mas que outrora eram alagadas até se efectuarem trabalhos de drenagem no século XIX (em frente, fica o Monte Parnaso, local de culto e inspiração dos poetas e intelectuais); os beócios eram, então, vítimas de elevada incidência palúdica (talvez com importantes índices de malária cerebral), pelo que os atenienses os consideravam 'pouco inteligentes', apodando-os, com cunho depreciativo, de "beócios – fazemos notar que, etimologicamente, aquele vocábulo e seus derivados transvazaram mesmo para o léxico da língua portuguesa (beócio, beotice), mantendo a sua conotação pejorativa inicial: "Beócio: Natural da Beócia. Curto de inteligência, ignorante, estúpido."[6]



Também na Itália a malária alcançou níveis elevados de endemicidade: "(...) *a serious problem during the decline of the Roman Empire.* (...)"[3] – há autores que lhe atribuem mesmo a queda do Império.

Como espécies indígenas, à Europa interessavam apenas o *P. vivax* (o mais prevalecente), o *P. falciparum* e o *P. malariae*. O *P. ovale* respeitava tão-só a casos importados e o *P. knowlesi* (um plasmódio dos macacos mas que também infecta o homem no Sudeste Asiático) só recentemente foi descrito num indivíduo vindo da Tailândia.[7] Territorialmente, pode pois dizer-se que a malária era endémica em quase toda a Europa, mas foi progressivamente erradicada de Norte para Sul, sendo os países mediterrânicos (Portugal, Espanha, Itália e Grécia) os últimos onde a OMS certificou a sua erradicação.

Com a descoberta da América, a malária foi também ali introduzida, através dos escravos africanos para lá levados, e rapidamente se difundiu, atingindo em vários países incidências inimagináveis. Atente-se na situação palúdica que se vivia nos USA ainda no início do século passado: "(...) *During the first quarter of the twentieth century, an estimated 5 to 7 million cases of malaria occurred in the United States each year* [ênfase do próprio autor] (...)."[8]

Actualmente, a nível mundial, estima-se em 250 a 400 milhões de casos anuais de malária, com cerca de um milhão de mortes, interessando em especial as crianças – "*a potent child-killer*".[3]

Na sequência dos progressos na luta contra a varíola (foi considerada extinta em 1977, data do último caso registado na Somália, se bem que a sua erradicação só tenha sido certificada em 1980, pela OMS), viveu-se a falácia da possibilidade de erradicação também da malária: "(...) *In the 1950s and 60s (...) the WHO initiated and supported an attempt at global malaria eradication. (...). In 1972 the Global Eradication of Malaria Programme was officially declared dead and since then individual nations have made their own arrangements to protect, or not, their citizens.* (...)"[9] Reconhecida que foi a falência dos programas de

erradicação global da malária, a protozoose entrou novamente em crescendo, em especial nos países africanos que, após o surto de independências, não foram capazes de reorganizar os seus serviços de saúde, delapidando-se os progressos já antes alcançados pelas potências colonizadoras.

Quanto ao nosso País (ver infra, "discussão"), o sezonismo – termo sinonímico de malária, cunhado por Ricardo Jorge a partir do vocábulo 'sezão' – foi importante até meio do século passado, sendo que, em termos muito gerais, podemos dizer que a Norte predominava o *P. vivax*; no Centro, o *P. vivax* e o *P. falciparum* tinham expressão semelhante; e no Sul, por factores não esclarecidos, as duas espécies alternavam em importância em períodos de cerca de cinco em cinco anos. O *P. malariae* distribuía-se por todo o território, com 5 a 10% dos casos. Registavam-se, outrossim, raros diagnósticos de *P. ovale*, mas eram exclusivamente de importação.

/ Material e Métodos

Analisámos todas as estatísticas oficiais sobre malária publicadas ou disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Saúde (INE) ou organismos que o antecederam (1902 a 2012)[10-22] e pela Direcção-Geral de Saúde (1996 a 2008)[23] interessando os seguintes parâmetros, quer da morbilidade quer da mortalidade: totais e sua repartição por sexos, idades, meses e distritos (para alguns destes parâmetros não se encontram disponibilizados os respectivos quantitativos). Nas estatísticas oficiais varia a terminologia utilizada – "febre e caquexia palustres", sezonismo, paludismo, malária –, e variam, outrossim, os critérios adoptados no apuramento estatístico (por exemplo, os dados insertos por distritos e regiões podem já não fazer a destrinça territorial nos quadros para as idades, não sendo possível desagregá-los por distritos e regiões). Demais, determinada informação importante para a análise da evolução da malária no País foi, subsequentemente, suprimida, como aconteceu com os dados relativos ao "Movimento nas estações e postos anti-sezonáticos".

Dado que, epidemiometricamente, tão-só a incidência constitui um parâmetro comparável com outras estatísticas da mesma patologia, procedemos ao cálculo da incidência da mortalidade da malária por 100.000 habitantes/ano, no decénio 1936-1945, recorrendo ao censo da população de 1940.

Para a análise da fiabilidade estatística dos resultados obtidos recorremos ao cálculo dos limites de confiança a 95% (LC), guardando-nos de cometer "(...) *une erreur grossière: le résultat sous forme de pourcentage n'est pas accompagné de son intervalle de confiance.* (...)"[24]

/ Resultados

Uma primeira observação deverá ser feita *ab initio*: não é fácil a quem se debruce sobre séries longas de estatísticas da saúde respeitantes a Portugal (e nós tratámos, estatisticamente, mais de um século de dados oficiais: 1902 a 2012) fazer uma análise sequencial completa. De feito, as estatísticas sobre malária indígena foram sendo publicadas por vários organismos oficiais (Arquivos do Instituto Central de Higiene, Inspecção-Geral dos Serviços Sanitários, Ministério da Fazenda, Ministério das Finanças, Direcção-Geral de Saúde, Direcção-Geral de Estatística e Instituto Nacional de Estatística), sendo que tal determinou uma descontinuidade de critérios de apresentação dos respectivos quadros estatísticos, para já não falar dos anos em que não existe qualquer informação – 1911 e 1912 (perturbações decorrentes da implantação da República), e 1928 (reorganização dos serviços de estatística). Outrossim, informação importantíssima para um melhor conhecimento do trabalho desenvolvido no combate ao paludismo (exames positivos por espécies de plasmódios) foi divulgada para os anos de 1937 e 1938, mas depois foi suprimida.[25] Demais, para a malária indígena as estatísticas oficiais contemplaram apenas a mortalidade, mas não a morbilidade. No que respeita à malária importada, os óbitos continuaram a ser publicados pelo INE, embora a partir de 1990 este organismo tenha também incluído nas suas publicações os dados respeitantes à morbilidade – mas estes são-lhe cedidos pela Direcção-Geral de Saúde e enfermam de várias insuficiências. Com efeito, os casos decorrentes da "Declaração Obrigatória de Doenças Transmissíveis" são, por exemplo, nuns quadros tratados a nível de Regiões e Sub-Regiões, mas noutros (grupos etários e meses) são-nos facultados para a globalidade do País, não sendo possível deles desagregar o que respeita a Portugal Continental, Açores, Madeira e "estrangeiros". Quanto aos quadros por Regiões e Sub-Regiões, defrontamo-nos com a confusa situação de anteriormente se considerarem os distritos, sendo que agora se reportam à "Nomenclatura de Unidades Territoriais" (NUTS), o que inviabiliza a comparação imediata dos dados: torna-se, pois, necessário refazer os distritos, realocando os concelhos que foram deles deslocados. Por fim, acresce que os dados fornecidos pela Direcção-Geral de Saúde estão disponíveis on-line apenas a partir de 1996 e finam-se em 2008, isto é, estando nós a escrever este trabalho em 2014 ficamos privados dos elementos estatísticos dos últimos seis anos – e isto em plena era da informática. Não é, pois, com más estatísticas que se elaboram bons programas de saúde, investigações e trabalhos científicos: será que "Eles usam as estatísticas como um bêbado usa um candeeiro eléctrico: para se apoiar, e não para se iluminar."? – Andrew Lang (1844-1912). Estes factos, que deverão ser tidos em consideração pelo leitor, condicionaram, obviamente, o tratamento estatístico que fizemos, *verbi gracia* na extensão temporal da nossa análise: até 2012 para a mortalidade e apenas até 2008 para a morbilidade.

/ MALÁRIA INDÍGENA

1 – Morbilidade

Não foram publicadas pelo INE estatísticas da morbilidade da malária indígena em Portugal, sendo que as "doenças de declaração

obrigatória", em geral, só passaram a ser objecto de notificação a partir de 1990: "(...) As "Estatísticas da Saúde" [INE] publicam, pela primeira vez este ano [1990], por idades, distritos e regiões autónomas, os casos de doenças de declaração obrigatória, que foram notificados pelos médicos junto da Direcção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários. (...)" Todavia, antes, em 1938, tornou-se obrigatória a notificação especificamente da malária, mas os dados da morbilidade – que tenhamos conhecimento – não foram publicados, ficando, presumivelmente, na posse do "Instituto de Malariologia de Águas de Moura". Contudo, dados estatísticos parcelares, cobrindo alguns anos, surgem em escassos trabalhos. F. J. C. Cambournac[26] e Bruce-Chwatt et Julian de Zulueta[27] (que elaboraram o relatório que determinaria que a OMS declarasse, em 1973, a malária 'oficialmente' erradicada em Portugal) apresentaram um gráfico com a curva respeitante à morbilidade dos casos indígenas desde 1938 até à década de 1960, e Armindo Filipe, que também utilizou dados parcelares sobre a morbilidade da malária indígena, refere na sua bibliografia a seguinte fonte: "Relatórios do Instituto de Malariologia de Águas de Moura".[28]

2 – Mortalidade

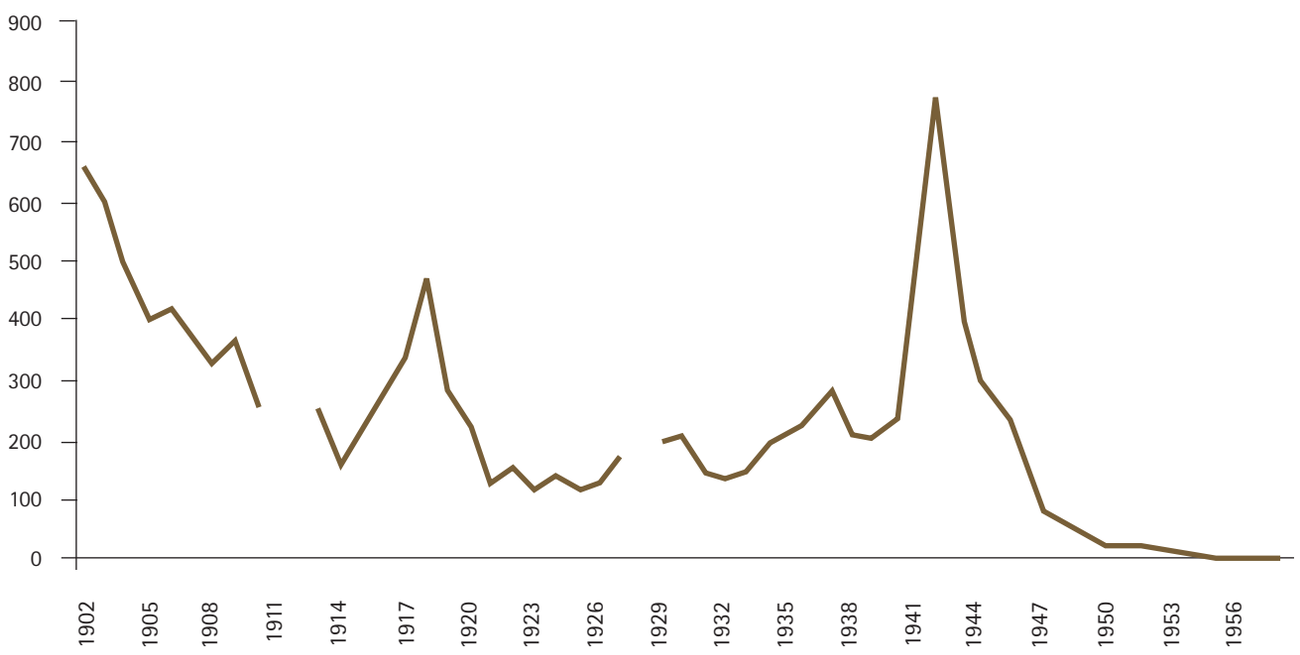
Os registos oficiais estatísticos dados à estampa iniciaram-se em 1902, sendo que 1958 foi o ano em que ocorreu o último caso de malária considerado indígena em Portugal: em 1959 não foi declarado nenhum caso, e, a partir de então, o óbito registado em 1961 foi já considerado como malária de importação.

Mortalidade por anos: como dito supra, não foram publicados os óbitos respeitantes a 1911, 1912 e 1928. Para os 54 anos em que existem registos (Fig. 1), ocorreram 12.154 óbitos, o que corresponde a uma média de 225 óbitos/ ano.

Mortalidade por sexos: para não sobrecarregarmos a nossa análise com uma longa extensão de dados da mortalidade (mais de meio século: 1902-1958), neste parâmetro, e nos que se seguem, restringimos a nossa análise ao decénio em que se registou o maior número de óbitos, 1936-1945 (c. f. Fig. 1) – aliás, para os decénios iniciais não se publicaram, como dito supra, estatísticas em 1911, 1912 e 1928, e no período final da existência de óbitos por malária indígena em Portugal (década de 50) os valores registados entraram em declínio acentuado. Assim, no decénio 1936-1945 teriam ocorrido 3397 óbitos – um universo bastante alargado para uma análise epidemiométrica - , sendo 55,0% (LC: 53,3-56,7) do sexo masculino e 45,0% (LC: 43,3-46,7) do sexo feminino.

Mortalidade por idades: para o decénio em análise, os resultados apurados foram os seguintes: < 5 anos: 1481 óbitos (43,6% – LC: 41,9-45,3); 5-9 anos: 195 (5,7% – LC: 5,0-6,6); 10-19 anos: 182 (5,4% – LC: 4,7-6,2); 20-29 anos: 168 (4,9% – LC: 4,3-5,7); 30-39 anos: 204 (6,0% – LC: 5,3-6,9); 40-49 anos: 242 (7,1% – LC: 6,3-8,0); 50-59 anos: 265 (7,8% – LC: 6,9-8,8); 60-69 anos: 280 (8,2% – LC: 7,4-9,2); 70-79 anos: 261 (7,7% – LC: 6,8-8,6); 80 e mais anos: 113 (3,3% – LC: 2,8-4,0); idade ignorada: 6 (0,2% – LC: 0,1-0,4) – *vide* Fig. 2.

FIG. 1 - MORTALIDADE POR MALÁRIA INDÍGENA, POR ANOS (1902-1958)



Mortalidade por meses: a distribuição sazonal dos óbitos foi como segue: Janeiro: 171 óbitos (5,0% – LC:4,3-5,8); Fevereiro: 111 (3,3% – LC: 2,7-3,9); Março: 90 (2,6% – LC: 2,2-3,2); Abril: 111 (3,3% – LC: 2,7-3,9); Maio: 133 (3,9% – LC: 3,3-4,6); Junho: 170 (5,0% – LC: 4,3-5,8); Julho: 388 (11,4% – LC: 10,4-12,5); Agosto: 540 (16,0% – LC: 14,7-17,1); Setembro: 523 (15,4% – LC: 14,2-16,6); Outubro: 558 (16,4% – LC: 15,2-17,7); Novembro: 356 (10,5% – LC: 9,5-11,6); Dezembro: 246 (7,2% – LC: 6,4-8,2) – Fig. 3.

Mortalidade por distritos: os valores que apurámos foram os seguintes: Aveiro: 44 óbitos (1,3% – LC: 1,0-1,7); Beja: 428 (12,6% – LC: 11,5-13,8); Braga: 17 (0,5% – LC: 0,3-0,8); Bragança: 140 (4,1% – LC: 3,6-4,8); Castelo Branco: 81 (2,4% – LC: 1,9-3,0); Coimbra: 438 (12,9 % – LC: 11,8-14,1); Évora: 362 (10,7 % – LC: 9,7-11,7); Faro: 111 (3,3% – LC: 2,7-3,9); Guarda: 81 (2,4% – LC: 1,9-3,0); Leiria: 242 (7,1% – LC: 6,3-8,0); Lisboa: 161 (4,7% – LC: 4,0-5,5); Portalegre: 97 (2,9% – LC: 2,3-3,5); Porto: 38 (1,1% – LC: 0,8-1,5); Santarém: 260 (7,7% – LC: 6,8-8,6); Setúbal: 721 (21,2% – LC:19,9-22,6); Viana do Castelo: 9 (0,3% – LC: 90,1-0,5); Vila Real: 77 (2,3% – LC: 1,8-2,8); Viseu: 90 (2,6 – LC: 2,2-3,2) – Fig. 4.

Além da mortalidade global, calculámos, também, as respectivas incidências por 100.000 habitantes/ano, partindo da média do decénio (1936-1945) e do Censo da População de 1940: Aveiro: 1,0 óbitos/100.000 hab./ano; Beja: 15,5; Braga: 0,4; Bragança: 6,6; Castelo Branco: 2,7; Coimbra: 10,6; Évora: 17,4; Faro: 3,5; Guarda: 2,8; Leiria: 6,8; Lisboa: 1,5; Portalegre: 5,2; Porto: 0,4; Santarém: 6,1; Setúbal: 26,9; Viana do Castelo: 0,3; Vila Real: 2,7; Viseu: 1,9.

MALÁRIA IMPORTADA

1 – Morbilidade

Como já referido supra, até 1989, inclusive, as estatísticas do INE continham apenas os dados respeitantes à mortalidade, situação essa que se veio a alterar em 1990, ano em que a morbilidade passou a ser também

FIG. 2 - MORTALIDADE POR MALÁRIA INDÍGENA, POR IDADES (1936-1945)

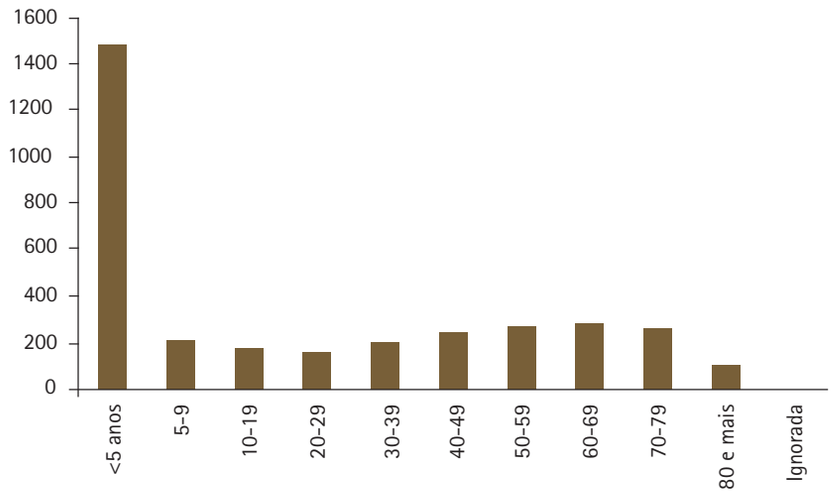


FIG. 3 - MORTALIDADE POR MALÁRIA INDÍGENA, POR MESES (1936-1945)

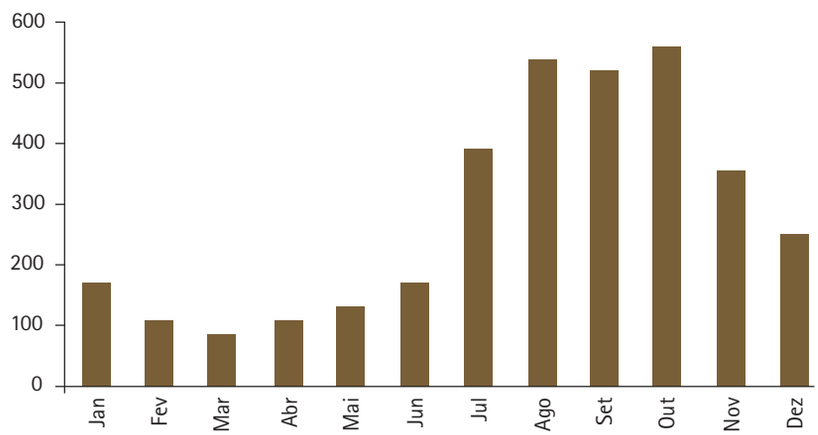
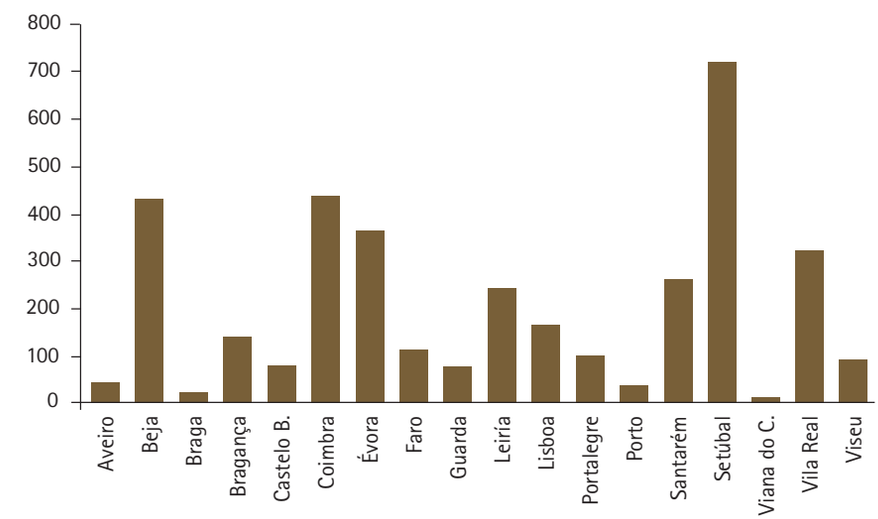


FIG. 4 - MORTALIDADE POR MALÁRIA INDÍGENA, POR DISTRITOS(1936-1945)



disponibilizada por aquele organismo oficial. A partir de 1996, as "doenças de declaração obrigatória" passaram a estar também disponíveis on-line, no "Portal da Estatística da Saúde", da Direcção-Geral da Saúde.

Morbilidade global: as estatísticas de "Doenças de declaração obrigatória" registaram em Portugal Continental, entre 1990 (primeiro ano com resultados disponibilizados) e 2008 (último ano disponível), 1296 casos de malária importada (Fig. 5), o que conduz a um valor médio de 68 casos/ano. Excluímos da nossa análise (um total de 1329 ocorrências de paludismo) os casos que não interessavam ao Continente, a saber: Açores, 10 casos (0,8% – LC: 0,4-1,4); Madeira, 11 (0,8% – LC: 0,5-1,4); notados como "estrangeiros", 12 (0,9% – LC: 0,5-1,6) – sobre o conceito que as autoridades sanitárias fazem de "estrangeiro", vide infra.

Morbilidade por sexos: dado que a Direcção-Geral de Saúde, nos quadros que divulgou, não especifica para este parâmetro a distribuição dos casos de malária segundo a área de residência, só nos foi possível apurar os quantitativos para a globalidade do universo, Continente, Regiões Autónomas e "estrangeiro" – aliás, as Ilhas Adjacentes e o "estrangeiro" representam tão-só 2,5% do total de 1329 casos declarados, o que não prejudica a conclusão final para o Continente. Assim, 982 indivíduos com paludismo eram do sexo masculino (73,9% – LC: 71,5-76,2) e 347 do sexo feminino (26,1% – LC: 23,8-28,5).

Morbilidade por idades: pela razão já invocada acima, também aqui não é possível desagregar as Regiões Autónomas e os "estrangeiros" do total global. A distribuição etária foi a seguinte: menores de um ano de idade: 16 casos (1,2% – LC: 0,7-1,9); de 1-4 anos: 47 (3,5% – LC: 2,7-4,8); 5-14: 123 (9,3% – LC: 7,8-10,9); 15-24: 152 (11,4% – LC: 9,8-13,3); 25-34: 297 (22,3% – LC: 20,2-24,7); 35-44: 299 (22,5% – LC: 20,3-24,8); 45-54: 222 (16,7% – LC: 14,8-18,8); 55-64: 114

FIG. 5 - MORBILIDADE POR MALÁRIA IMPORTADA*, POR ANOS (1990-2008)

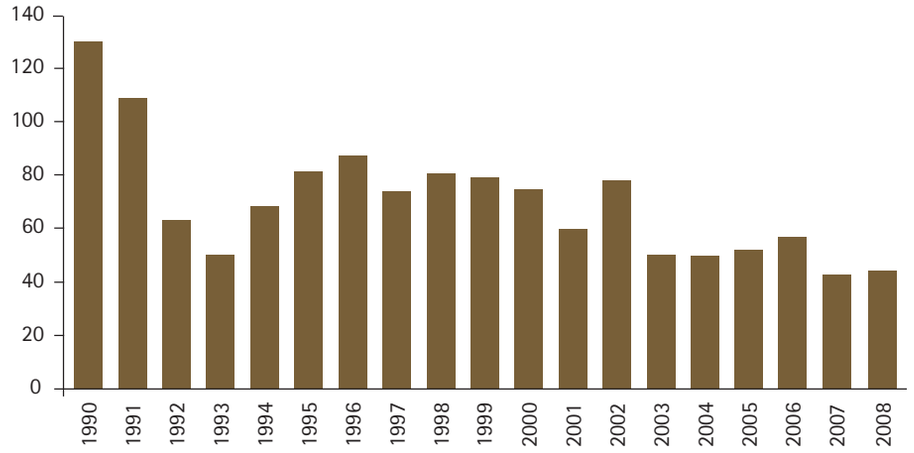


FIG. 6 - MORBILIDADE POR MALÁRIA IMPORTADA*, POR IDADES (1990-2008)

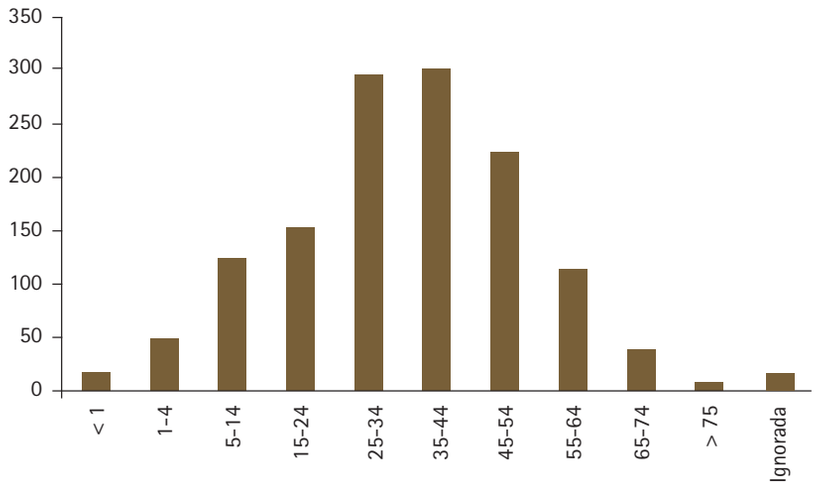
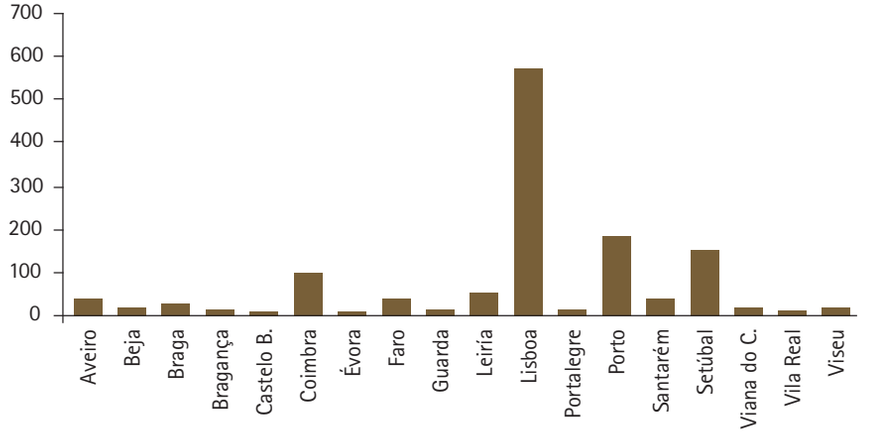


FIG. 7 - MORBILIDADE POR MALÁRIA IMPORTADA*, POR DISTRITOS (1990-2006)



* casos de "declaração obrigatória"

(8,6% – LC: 7,2-10,2); 65-74: 38 (2,9% – LC: 2,1-3,9); mais de 75 anos: 7 (0,5% – LC: 0,3-1,1); idade ignorada: 14 (1,1% – LC: 0,6-1,8) – Fig. 6.

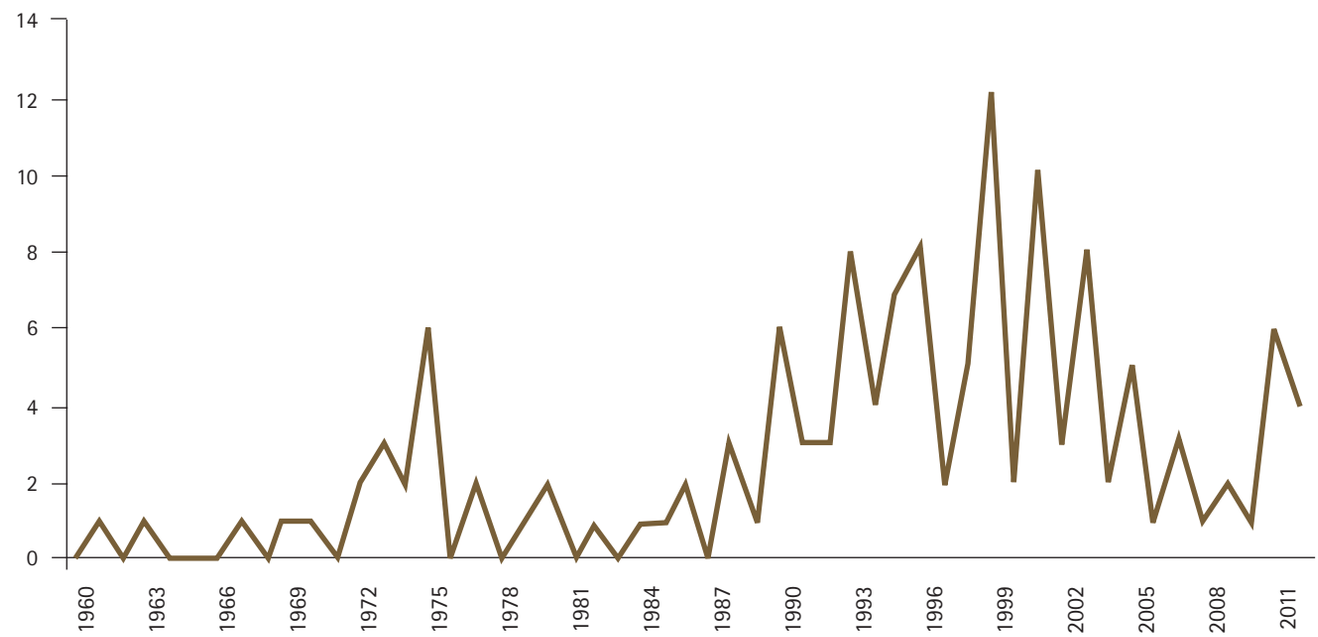
Morbilidade por meses: a Direcção-Geral de Saúde só disponibilizou os dados estatísticos por meses a partir de 1996 e o INE, entidade a quem os solicitámos, informou-nos não possuir esses elementos para o período de 1990-1995, por serem da responsabilidade da citada Direcção-Geral de Saúde. Assim, com base nos dados disponíveis, apresentamos apenas os resultados respeitantes a 1996-2008, a saber: num total de 834 casos de malária importada, 111 casos ocorreram em Janeiro (13,3% – LC: 11,1-15,8), 82 em Fevereiro (9,8% – LC: 8,0-12,0), 67 em Março (8,0% – LC: 6,3-10,0), 57 em Abril (6,8% – LC: 5,3-8,8), 77 em Maio (9,2% – LC: 7,5-13,4), 70 em Junho (8,4% – LC: 6,7-10,5), 93 em Julho (11,2 – LC: 9,2-13,5), 63 em Agosto (7,6% – LC: 6,0-9,6), 55 em Setembro (6,6% – LC: 5,1-8,5), 57 em Outubro (6,8% – LC: 5,3-8,8), 54 em Novembro (6,5% – LC: 5,0-8,4) e 48 em Dezembro (5,8% – LC: 4,4-7,5).

Morbilidades por distritos: os dados disponíveis por distritos respeitam a 1990-2006, e distribuíam-se da seguinte forma: Aveiro: 32 casos (2,6% – LC: 1,9-3,7); Beja: 8 (0,7% – LC: 0,3-1,3); Braga: 22 (1,8% – LC: 1,2-2,7); Bragança: 8 (0,7% – LC: 0,3-1,3); Castelo Branco: 4 (0,3% – LC: 0,1-0,8); Coimbra: 90 (7,4 % – LC: 6,1-9,0); Évora: 4 (0,3 % – LC: 0,1-0,8); Faro: 27 (2,2% – LC: 1,5-3,2); Guarda: 8 (0,7% – LC: 0,3-1,3); Leiria: 52 (4,3% – LC: 3,3-5,6); Lisboa: 575 (47,5% – LC: 44,7-50,3); Portalegre: 4 (0,3% – LC: 0,1-0,8); Porto: 176 (14,5% – LC: 12,6-16,6); Santarém: 28 (2,3% – LC: 1,6-3,3); Setúbal: 144 (11,9% – LC:10,2-13,8); Viana do Castelo: 10 (0,8% – LC: 0,5-1,5); Vila Real: 4 (0,3% – LC: 0,1-0,8); Viseu: 15 (1,2 – LC: 0,8-2,0) – Fig. 7.

2 – Mortalidade

Como dito antes, 1960 foi o primeiro ano a partir do qual se considera que os casos de malária diagnosticados em Portugal são apenas importados. Nos anos de 1960, 1962, 1964-1966, 1968, 1971, 1976, 1978, 1981, 1983 e 1987 não se encontra notificado nenhum falecimento por paludismo. No período em relação ao qual os dados estatísticos já foram disponibilizados, 1960-2012, para Portugal Continental estão assinalados 138 óbitos (Fig. 8), o que conduz a uma média de 2,6 falecimentos/ano. Sendo este valor tão diminuto, prescindimos da análise da mortalidade por sexos, idades, meses e distritos: a análise da morbilidade (casos de "declaração obrigatória") apresentada supra é, pois, para estes parâmetros, suficientemente esclarecedora da realidade malariométrica portuguesa. Acresce que, para os anos mais recentes, os dados parcelares estão por vezes omissos, sendo assinalados como "dados protegidos": tratando-se apenas de um ou de dois casos, pretende-se obstar (dispondo-se da indicação do sexo, idade e local de residência) que seja possível identificar o(s) indivíduo(s) falecido(s) e a causa da sua morte – a confidencialidade em relação a dados pessoais é salvaguardada pela legislação vigente.

FIG. 8 - MORTALIDADE POR MALÁRIA IMPORTADA, POR ANOS (1960-2012)



(Continua no próximo número, onde constará a bibliografia).

RPDI
Janeiro > Abril 2014 / Vol. 10 > N.º 1

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Novos fármacos para a hepatite C na co-infecção por VIH

New drugs for hepatitis C in HIV co-infected patients

/ C. Valente[1] / J. Cortez[2] / J. Saraiva da Cunha[3]
Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
[1] Assistente Hospitalar Graduada de Infecciologia
[2] Interna do Internato Médico de Infecciologia
[3] Assistente Graduado Sénior e Director de Serviço

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Rua Miguel Torga 202-3ºI
3030-165-Coimbra
telef.: +351 914505011
e-mail: cristinaasvalente@gmail.com

Artigo recebido em
24/02/2014
Artigo aceite para publicação em
03/07/2014

/ Resumo

O vírus da hepatite C (VHC) constitui actualmente a causa mais frequente de morbilidade e mortalidade nos indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) na era da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz.
Até há pouco tempo a erradicação do VHC só era possível em menos de metade dos casos. Novos fármacos, antivirais de acção directa (DAAs) foram desenvolvidos, aumentando de forma significativa as taxas de resposta viral sustentada. O genótipo 1 foi, até recentemente, o alvo principal da investigação, mas novos fármacos surgiram, alguns com actividade pangenotípica, conseguindo-se actualmente a cura em mais de três quartos dos infectados pelo VHC.
Esta revisão descreve os estudos realizados com estes novos fármacos para a hepatite C, nos infectados por VIH, e a sua eficácia, efeitos adversos e interacções medicamentosas com os fármacos mais frequentemente utilizados por estes indivíduos.

Palavras-chave: VIH, VHC, Terapêutica antiviral

/ Abstract

Hepatitis C (HCV) coinfection is the leading cause of liver-related morbidity and is the major contributor of mortality in human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals in the antiretroviral therapy era.
Until now the eradication of HCV was possible only in less than half of the patients. New drugs, the direct-acting antivirals (DAAs), were developed in recent years, significantly improving sustained virological response in this population. Genotype 1 was, until recently, the major goal of investigation, but now new more drugs, some of them pangenotypic, are available, allowing rates of cure in more than three quarter of the HCV/HIV co-infected patients.
This review describes these new drugs for chronic Hepatitis C in HIV infection, and clinical efficacy, adverse events and drug interactions with the most common therapies used by HIV infected individuals are discussed.

Key-words: *HIV, HCV, Antiviral therapy*

/ Introdução

Estima-se que cerca de 15-30% dos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) estejam simultaneamente infectados pelo vírus da hepatite C (VHC)[1]. Com a terapêutica standard com pegInterferon (P) e ribavirina (R), as taxas de Resposta Viral Sustentada (RVS) não vão além de 50%, com piores resultados nos doentes mais difíceis de tratar, tais como os infectados pelo genótipo 1 (G1), onde as taxas mais elevadas de sucesso alcançaram 36%[2]. Estes doentes enfrentam o risco de maior e mais rápida progressão da fibrose e de complicações com elas relacionadas. Novos fármacos de acção directa (DAAs) surgiram no mercado, o boceprevir (BOC) e o telaprevir (TVR), com um grande potencial em termos de eficácia, actuando na região não estrutural da protease do VHC (NS3/4A), estando no entanto unicamente aprovados no tratamento do genótipo 1 (G1). Mais recentemente novos fármacos surgiram, tendo sido já aprovados na Europa o simeprevir (SMV), o sofosbuvir (SOF) e o daclatasvir (DVC), encontrando-se outros em fase adiantada de desenvolvimento, alguns deles em combinação.

/ Ensaios clínicos com os DAAs

Apesar de haver recomendações da European Aids Clinical Society (EACS) para o tratamento destes indivíduos com os novos DAAs[3], em Portugal estes novos medicamentos não estão aprovados no infectado por VIH. Os primeiros estudos publicados foram dois ensaios de fase II realizados em doentes co-infectados, naïves com genótipo 1, tratados com terapêutica tripla (PR+BOC/TVR)[4,5]. Estes novos agentes levantam grandes desafios por várias razões: os co-infectados VIH/VHC são doentes mais difíceis de tratar, em geral com valores de ARN-VHC superiores a 1 log comparativamente aos mono-infectados pelo VHC, logo com maior susceptibilidade de desenvolvimento de resistências; sob terapêutica anti-retroviral (TARV) têm um risco acrescido de diminuição da adesão pelo maior número de comprimidos e pelo potencial risco de interacções medicamentosas e eventuais toxicidades que podem comprometer o sucesso terapêutico.

No caso do estudo com boceprevir[5], este envolveu 98 doentes naïves distribuídos por 2 braços: um com 4 semanas de lead in com PR e 44 semanas de terapêutica tripla com PR/BOC e um braço de PR+placebo. Do total, 64 doentes iniciaram terapêutica tripla e 34 fizeram terapêutica dupla. Foram excluídos indivíduos com cirrose descompensada e sob anti-retrovíricos tais com a zidovudina (AZT), didanosina (DdI), estavudina (d4T), efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP). Todos os doentes tinham linfócitos T CD4> 200 cél/mm3 e ARN-VIH <50 cp/ml. Na análise às 12 semanas após final do tratamento, os resultados de RVS foram de 61% no caso da terapêutica tripla versus 27% no caso da terapêutica dupla. Foram permitidos Inibidores da Protease (IP), tais como o atazanavir (ATV/r), darunavir (DRV/r), lopinavir (LPV/r), fosamprenavir e saquinavir, inibidores nucleosídicos/nucleotídicos da transcriptase reversa (INTR) tais como tenofovir (TDF), abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), e ainda raltegravir (RAL) e maraviroc (MVC). Infelizmente verificou-se um insucesso virológico em sete casos, quatro no braço PR e três no braço PR/BOC. Estes três últimos doentes descontinuaram o tratamento. Apesar da RVS ter atingido 67% nos braços em que o ATV, LPV e DRV foram utilizados, esta ocorrência levou à emissão de um alerta por parte da empresa Merck Sharp & Dohme, não recomendando a terapêutica combinada de BOC e Inibidores da Protease, apesar da ressalva de que o ATV possa ser utilizado caso a caso, em indivíduos com virémia do VIH suprimida e sem resistências prévias a IP.

Com a utilização do BOC os efeitos adversos (EA) mais comuns são a anemia e a disgeusia, verificando-se também frequentemente febre, náuseas, cefaleias, perda de apetite e neutropenia. No estudo em coinfectados[5], nove doentes tratados com BOC descontinuaram o tratamento por algum EA.

No caso de doentes experimentados, o estudo BocepreVIH em doentes com genótipo 1, alcançou 53% de RVS, no entanto com taxas significativamente mais elevadas no caso dos recidivantes (90%).

No caso do telaprevir, o Estudo 110 realizado em co-infectados, naïves, com genótipo 1, envolveu 60 doentes[4], com um braço placebo/PR (48 semanas) e outro com terapêutica tripla PR/TVR durante 12 semanas seguindo-se a biterapia com PR até um total de 48 semanas. As características demográficas dos doentes eram semelhantes, incluindo o número de cirróticos, tendo sido excluídos indivíduos com cirrose descompensada. No caso da terapêutica tripla foram incluídos indivíduos com e sem TARV (19%). No caso dos indivíduos com TARV, os anti-retrovirais incluídos foram TDF+3TC/FTC e ATV/r ou EFV. Neste último caso a dose de TVR foi de 1125 mg de 8/8h. Na análise dos resultados às 24 semanas após final do tratamento, a taxa de RVS foi de 74,1% no caso da terapêutica tripla, claramente superior à da terapêutica dupla (45%).

Em termos de EA não houve diferenças estatisticamente significativas nos dois braços, nem diferentes taxas de descontinuação por EA. Os mais frequentemente referidos com este fármaco foram o prurido, exantema, náuseas, cansaço e cefaleias. O exantema é provavelmente o EA que acarreta maior preocupação, apesar de ser ligeiro ou moderado e raramente levando a descontinuação terapêutica. Enquanto com a R, este é habitualmente fugaz localizado ao pescoço e tronco, com o uso de TVR, este pode assumir vários graus de gravidade, com ou sem compromisso sistémico. Apesar de raros, foram descritos casos de Síndroma de Stevens Johnson e de Síndroma de DRESS. Foi recentemente demonstrado que o TVR pode aumentar as concentrações de R, por vários mecanismos, o que pode justificar a maior incidência de anemia nestes doentes[6].

No Estudo 110, três doentes pararam o tratamento com TVR devido a EA (um caso por icterícia, um caso por anemia e outro

por coledocolitíase, todos sob ATV/r). Este facto é justificado pelo facto do TVR aumentar as concentrações de ATV, que por sua vez, com a administração simultânea com R, leva a um aumento da bilirrubina indirecta nestes doentes.

Mais recentemente o ensaio clínico Unite, estudo de fase III, desenvolvido para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do TVR administrado duas vezes dia, em doentes sob TARV, naïves ou experimentados, revelou na análise à 12.ª semana uma RVS global de 62% (naïves-67%, recidivantes-68%, respondedores parciais-60% e previamente não respondedores-39%); note-se que os doentes recidivantes sob RAL obtiveram uma RVS de 100%[7]

Também a utilização de TPV em doentes experimentados mostrou, no estudo TelapreVIH, 80% de taxa de sucesso.

O simeprevir (SMV), um Inibidor da Protease de 1.ª geração, 2.ª vaga, com actividade contra os genótipos 1,2,4,5 e 6[8,9] foi testado em co-infectados VIH/VHC no Estudo C212, na dose de 150 mg em toma única diária. Este ensaio de fase III comparou um tempo de tratamento de 24 e 48 semanas de PR/SMV em 106 indivíduos, sendo as primeiras 12 semanas com terapêutica tripla[10]. Em naïves e recidivantes foi realizado um tratamento guiado pela resposta (TGR) e em respondedores parciais, respondedores nulos e cirróticos o desenho do estudo foi de 12 semanas de terapêutica tripla (PR/SMV), seguido de terapêutica dupla até perfazer as 48 semanas. A maioria dos doentes (93%) estava sob TARV, com ARN-VIH indetectável e bom estado imunológico, sobretudo com RAL e rilpivirina (RPV) como terceiro fármaco. Destes doentes 82% tinham genótipo 1a, apenas 26% eram IL28B CC, 12% tinham um grau de fibrose avançada e 9% eram cirróticos. Os resultados mostraram que às 4 semanas de tratamento 66% dos doentes tinham ARN-VHC indetectável. Oitenta e nove por cento dos doentes elegíveis para TGR, puderam encurtar o tratamento para 24 semanas e destes 78% obtiveram a indetectabilidade do ARN-VHC 12 semanas após final do tratamento (RVS12). Nos resultados preliminares às 12 semanas após final do tratamento, verificou-se uma RVS global de 74% (79% em naïves, 87% em recidivantes, 70% em respondedores parciais e de 57% em respondedores nulos). A pior resposta ocorreu em indivíduos com G1a (71% vs 89% no G1b), em indivíduos com G1a e com a mutação Q80K basal, em doentes com fibrose avançada ou cirrose (64%) e naqueles sem TARV (62% vs 75% com TARV).

Devido ao facto de terem sido demonstradas, em estudos de fase I, interacções com o EFV e DRV, respectivamente por diminuírem ou aumentarem as doses de SMV, os doentes sob aquelas terapêuticas foram retirados do ensaio. Este fármaco, pela sua comodidade posológica, bom perfil de segurança e possibilidade de redução do tempo de terapêutica em naïves e recidivantes, pode condicionar uma boa adesão ao esquema terapêutica, tornando-se no futuro uma boa opção para os co-infectados.

A mutação Q80K é um polimorfismo encontrado no gene NS3 dos indivíduos com G1a e com uma prevalência de 48% nos EUA[11], daí a provável necessidade da realização de um teste de resistência antes da utilização deste fármaco, o que à partida não tornaria o SMV a melhor opção[11].

Com a utilização deste inibidor, a hiperbilirrubinémia é o EA mais comum, podendo ocorrer exantema e fotossensibilidade. O primeiro ocorre por um efeito directo do fármaco no transporte hepático da bilirrubina.

O faldaprevir (FDV), tal como o SMV, é um Inibidor da Protease de 1.ª geração, 2.ª vaga, com uma administração favorável, com maior potência, menos interacções e com actividade vírica nos genótipos 1,2,4,5 e 6[12]. Na co-infecção o STARTVerso4, um ensaio clínico de fase III, comparou 12 e 24 semanas com 2 doses diferentes de FDV associado ao PR em 308 indivíduos com G1[13].

O objectivo foi utilizar 2 doses diferentes (120 e 240 mg/dia em toma única), em tempos diferentes de tratamento (TGR). Do total de doentes incluídos, 78% tinham G1a, 17% eram cirróticos e a maioria estava sob TARV, sendo o RAL, EFV, DRV/r ou ATV/r, o 3.º agente. O ARN-VHC estava indetectável 4 semanas após o final do tratamento (RVS4) em 74%, sendo a resposta de 74% no caso do G1a, 67% nos IL28B não-CC, 76% nos cirróticos e 87% nos recidivantes. A RVS12 foi de 88% quando o ARN estava abaixo do limite de quantificação e de 84% se abaixo do limite de detecção[13].

Também com este fármaco, a hiperbilirrubinémia é o EA mais frequentemente associado. O exantema ocorreu em 18% dos doentes co-infectados e a anemia com valor de hemoglobina ≤8,5gr/dl ocorreu em 6% dos doentes[13].

O sofosbuvir (SOF) é um Inibidor da Polimerase (NS5B), análogo nucleótido, com actividade pangenotípica, com elevada barreira genética, administrado numa dose única diária de 400 mg. Num estudo de fase I, 19 co-infectados sob TARV, controlados, com G1 e G3 receberam SOF 400 mg/dia durante uma semana, tendo-se assistido a uma descida de 4,7 log UI/ml no ARN-VHC[14]. Este fármaco foi muito bem tolerado, não tendo havido impacto no ARN-VIH nem na contagem de linfócitos T CD4+. Não ocorreu nenhum insucesso virológico e a mutação de resistência, S282T, foi raramente detectada, mesmo em indivíduos que recidivaram por descontinuação do fármaco[15].

No PHOTON I, ensaio clínico de fase III, o SOF foi administrado com R, sem Interferão, tendo havido excelentes resultados nos genótipos 1, 2 e 3[16]. Os indivíduos de genótipos 2 (n=41) e 3 (n=57) tinham tido ou não exposição a um tratamento anterior, enquanto os indivíduos com genótipo 1 (n=114) eram naïves. A duração do tratamento foi de 12 semanas em indivíduos naïves, com infecção pelo G2 ou G3, e de 24 semanas em indivíduos com G1 e previamente tratados com G3. O terceiro fármaco da TARV distribuiu-se da seguinte forma: EFV (34%), ATV/r (17%), DRV/r (32%) e RAL (16%).

As respostas à 12.ª semana de follow-up (RVS12) foram respectivamente nos naïves de 76%, 88% e 67% nos G1, G2 e G3;

no que respeita aos doentes experimentados a RVS12 foi de 93% (G2) e 92% (G3), não se tendo verificado nenhum insucesso virológico. Verificou-se que em dois doentes ocorreu reaparecimento do ARN-VIH devido a uma má adesão à terapêutica. Ocorreram EA de grau 3/4 em 9% e só 3% dos doentes descontinuaram a medicação.

Num estudo ERADICATE, o SOF combinado com o ledipasvir (LDV), um inibidor da região NS5A, permitiu obter taxas de RVS de 100% em 50 doentes naïves com genótipo 1. Está em curso a combinação SOF+LDV+R em indivíduos G1 e G4, quer naïves, quer experimentados (ION-4).

O daclatasvir é também um Inibidor da região NS5A, molécula que bloqueia a síntese do ARN e a integração do VHC, com actividade pangenotípica[17]. Este foi o primeiro fármaco desta classe a ser desenvolvido e é mais activo no G1b. Administra-se uma vez ao dia, com bom perfil de segurança e escassas interacções medicamentosas. Revelou-se eficaz na mono-infecção pelo VHC, com ou sem Interferão, estando actualmente a decorrer um estudo de fase III na co-infecção, associado ao SOF em naïves e experimentados[18].

Finalmente o estudo WORTHY-C, combinando as moléculas MK5172 (Inibidor da Protease de 2.ª geração) com MK874 (Inibidor da NS5A) com ou sem ribavirina conseguiu 93% de RVS em indivíduos naïves com G1 (97% com R e 90% sem R).

/ Interacções medicamentosas com a terapêutica anti-retroviral

O BOC e o TVR são ambos substratos e inibidores do citocromo P450[19-21], pelo que a possibilidade de interacções com outros fármacos é imensa. Estas interacções podem levar a um aumento das concentrações de outros fármacos ou por sua vez sofrerem diminuição nas suas áreas sob a curva de concentração (AUCs). O metabolismo do BOC é mais complexo, visto sofrer metabolização por três vias: é um inibidor da aldo-ceto reductase, é um substrato e inibidor do CYP3A/4 e também um substrato e inibidor da P-glicoproteína (P-gp)[21]. Os estudos de farmacocinética revelaram não haver interacções com o TDF e RAL. No caso do EFV, este diminui as concentrações do BOC em cerca de 40%[21], pelo que até que haja melhor conhecimento do impacto desta interacção, esta combinação não deve ser usada.

Relativamente às interacções entre BOC e os IPs do VIH potenciados, nos estudos de fase I (preliminares/voluntários saudáveis) não se verificou nenhum impacto nas concentrações de BOC quando usado com ritonavir[21], de onde seria expectável ocorrerem poucas interacções entre BOC e IP potenciados; no entanto o que se demonstrou foi que a administração de BOC, nomeadamente com o ATV/r, LPV/r e DRV/r reduz as concentrações destes fármacos em 35%, 34% e 44% respectivamente, daí que de momento não há qualquer recomendação para a utilização de BOC com IP do VIH, com excepção do mencionado anteriormente com o ATV.

Quanto ao TVR, também inibidor do CYP3A4, verificou-se não haver interacções com o RAL e estas serem pouco significativas com o ATV/r. Relativamente ao EFV este reduz as doses de TVR, daí estas terem de ser aumentadas quando se faz associação destes dois fármacos. Os últimos estudos com uso concomitante de TVR com etravirina e rilpivirina revelaram não haver necessidade de ajuste de doses.

O simeprevir é um substrato do CYP3A e inibe fracamente apenas as enzimas do CYP3A do intestino e não as hepáticas[22]. Estudos de fase I mostraram que este fármaco pode ser administrado com o TDF, RPV e RAL, sem necessidade de modificação da dose[23]. Por outro lado a combinação com EFV ou DRV/r não é recomendada, visto que o EFV diminui as concentrações do SMV em 71%, enquanto o DRV tem um efeito contrário. É expectável que a exposição do SMV a outros IPs do VIH tenha resultados semelhantes, pelo que não se recomenda a sua administração concomitante[22].

O faldaprevir é um fraco inibidor do CYP2CP e um inibidor da UGT1A1[24] e em três estudos realizados para avaliar as interacções entre este fármaco e o DRV/r, EFV e TDF em voluntários saudáveis[24], verificou-se um aumento da AUC do DRV/r (15%) e do TDF (22%) na presença do FDV, mas sem grande relevância clínica, devendo ser feito um ajuste de dose. Sempre que administrado com o EFV, a dose deve ser de 240 mg/dia e esta dose deve ser diminuída para 120 mg/dia quando co-administrado com um IP do VIH[13]. No estudo realizado em co-infectados (STARTverso4), foram permitidos o RAL, MVC, EFV, DRV/r e ATV/r, juntamente com os INRT mais comuns.

Este fármaco constitui uma boa opção, pela eficácia, perfil de segurança e pela boa compatibilidade com os vários esquemas anti-retrovíricos.

Em relação ao sofosbuvir (SOF), os estudos realizados com este fármaco e com o seu metabolito circulante, o GS331007, com o objectivo de avaliar as interacções medicamentosas em voluntários saudáveis, utilizando EFV, RPV, DRV/r, RAL, TDF e FTC não identificaram qualquer interacção clinicamente significativa[25]. Os únicos efeitos significativos foram o aumento de 25% na Cmax do TDF e diminuição de 27-43% na AUC e Cmax com o RAL, no entanto qualquer deles não tem relevância e parece que o efeito que ocorre com o RAL é semelhante ao que ocorre com outros anti-retrovíricos, pelo que não é necessário aumentar a dose de RAL[21], quando co-administrado com o SOF.

Ambos SOF e LAM (ou FTC) utilizam a Uridina Monofosfato (UMP)/ Citadina Monofosfato (CMP) quinase e a Nucleósido Difosfato (NDP) quinase na última fase da sua inactivação e teoricamente podem competir com estas enzimas. O fenómeno de inibição competitiva pode causar aumento nas concentrações dos seus metabolitos na forma activa de trifosfato, podendo prejudicar a actividade viral. Fármacos tais como, o ABC, DdI, AZT, d4T e TDF utilizam diferentes quinases e portanto o fenómeno de inibição

competitiva com SOF é menos provável[26,27], no entanto o AZT e o DdI não são recomendados, se uso de R.

Este é um fármaco com óptimo perfil de segurança e sem interacções medicamentosas. Pelo facto de ser um substrato da P-gp, o SOF não deve ser usado concomitantemente com a rifampicina e os anti-epilépticos, visto estes serem indutores potentes do P-gp e diminuírem as concentrações plasmáticas daquele fármaco; o uso concomitante com Tipranavir nâo é recomendado (RCM do SOF).

O daclatasvir, substrato e inibidor do P-gp e substrato do CYP3A4 foi estudado em voluntários saudáveis[28] para conhecer as potenciais interacções com ATV/r, EFV e TDF. Verificou-se que o DCV pode ser administrado com TDF, EFV, NVP, RPV, ABC, LAM, FTC, RAL, MVC e ATV/r, no entanto há necessidade de ajuste de dose com alguns anti-retrovíricos. A dose standard é de 60 mg/dia, mas no caso da co-administração com ATV/r a dose de DCV deve ser de 30 mg e deve ser aumentada para 90 mg/dia no caso da administração simultânea com EFV. Por analogia a outros IP do VIH, o ajuste de dose deve ser semelhante ao do ATV/r. Na presença do TDF não se verificaram interacções[28](Quadros 1 e 2)

Em relação ao ledipasvir, não se conhecem interacções com TDF, FTC, EFV, RPV e RAL.

/ Interacções medicamentosas com a Metadona e Buprenorfina

A metadona é parcialmente metabolizada pelo CYP3A4. Apesar do uso concomitante de TVR e metadona reduzir a AUC desta última em quase 30%, o que se verifica é que a fracção livre deste fármaco não é afectada, pelo que não há necessidade de ajuste quando usada com TVR, sendo fundamental uma monitorização clínica[29]. Quando testada em indivíduos voluntários sem hepatite C, o TVR não demonstrou ter qualquer impacto nas concentrações de buprenorfina[30].

Em relação ao BOC, também se verificaram descidas da AUC da metadona, mas isso não traduz qualquer impacto clínico. O mesmo se verificou nas concentrações de buprenorfina e naloxona[31].

Nos estudos de farmacocinética realizados não se verificaram interacções entre o SMV e o SOF, e a metadona[32,33].

/ Interacções medicamentosas com Imunossupressores

Visto a ciclosporina e o tacrolimus serem ambos substratos quer do CYP3A quer da P-gp[34], as interacções com o TVR são expectáveis. De facto verificaram-se em estudos de farmacocinética, aumento da AUC de mais de 4x nas concentrações da ciclosporina e de mais de 70x nas concentrações de tacrolimus[35].

Devido à necessidade imperiosa do uso destes fármacos em indivíduos transplantados hepáticos, o ajuste das doses destes medicamentos após início do TVR parece permitir o seu uso (Estudo REPLACE)[36].

Estas mesmas interacções medicamentosas ocorrem com o BOC, verificando-se aumento das concentrações de 2,7x e de 17x com a ciclosporina e com o tacrolimus, respectivamente. Pelo contrário estes imunossupressores não têm qualquer efeito na farmacocinética do BOC[37].

Em relação ao sirolimus supõe-se ter um comportamento similar ao Tacrolimus, mas ainda não foi estudado. A ciclosporina parece ser preferida no contexto da terapêutica com os DAA's[37]. Uma opção nos doentes sob BOC ou TVR será iniciar ciclosporina numa dose 75% mais baixa e fazer monitorização[37].

Já há alguns dados que apontam para o uso de PR em combinação com TVR/BOC em indivíduos transplantados hepáticos[38]com taxas de sucesso de 50%[39].

Também nos casos da recidiva do VHC pós-transplante o SOF, por não ter interacções com os imunossupressores, parece ser o fármaco ideal a usar neste grupo particular de doentes, visto não haver necessidade de ajuste de dose com a ciclosporina e o tacrolimus (RCM).

/ Maneio dos inibidores da protease

Quer o BOC quer o TVR, são fármacos de baixa barreira genética, pelo que ficaram estabelecidas as chamadas regras de paragem (futilities rules), para o maneio destes fármacos. Durante o tratamento, foi definido no caso do BOC, que qualquer valor de ARN-VHC > 100 UI/ml à semana 12 ou 24 é indicativo de paragem do tratamento, devido ao risco de emergência de resistência. No caso do TVR, um valor > 1000 IU/ml à semana 4 e 12, torna mandatória a suspensão da terapêutica.

A dose de BOC ou TVR não deve ser reduzida de forma alguma e em caso de suspensão, os IPs não devem ser reintroduzidos.

Pelo facto do VHC não integrar o genoma humano, ao contrário do VIH ou do VHB, parece que as mutações que surgem durante o tratamento não são arquivadas e tendem a desaparecer (ao fim de 2 anos), provavelmente sem compromisso de tratamentos futuros.

/ Recomendações para usos dos DAAs

Todos os doentes com hepatite C crónica, naïves ou experimentados com doença hepática compensada devem ser tratados. O tratamento deve ser prioritário em doentes com fibrose significativa (F3 e F4) e em casos de F2 quando devidamente justificada.

Segundo as recomendações da EACS[3], em qualquer doente VIH, diagnosticado como sendo G1, deve proceder-se à avaliação da fibrose: no caso de F0/F1, o tratamento pode ser adiado ou considerar-se individualmente terapêutica dupla em indivíduos

QUADRO I – DAAS E POSSÍVEIS INTERACÇÕES COM FÁRMACOS ANTI-RETROVIRAIS DE 1.ª LINHA

	Telaprevir	Boceprevir	Simeprevir	Faldaprevir	Sofosbuvir	Daclatasvir
Atazanavir	Monitorizar hiper-bilirrubinémina	Considerar	NR	Dose de 120 mg/dia	R	Dose de 30 mg/dia
Darunavir	NR	NR	NR	Dose de 120 mg/dia	R	PI
Efavirenz	1125 mg 3x/dia	NR	NR	Dose de 240 mg/dia	R	Dose de 90 mg/dia-qd
Rilpivirina	Risco de aumento intervalo QT	R	R	Ausência de dados	R	PI
Etravirina	R	Considerar	NR	Ausência de dados	R	PI
Raltegravir	R	R	R	R	R	R

NR-não recomendado; R-recomendado; PI-potencial interacção

QUADRO II – DAAS E SUAS CARACTERÍSTICAS

	Mecanismo acção	Aprovação FDA/EMA	AG	BG	Dose	Tempo Tratamento DAA/PR	Considerações
Telaprevir	NS3/4A I Protease	Sim/Sim	1	+	750 mg 2+2+2/3+3	12/48 sem	Contra-indicado com IP e NNRTI (excepto ATV e EFV). Ajuste de dose com EFV
Boceprevir	NS3/4A I Protease	Sim/Sim	1	+	200 mg 4+4+4	22-44/48 sem	Contra-indicado com IP e EFV
Simeprevir	NS3/4A I Protease	Sim/Sim	1, 2, 4, 5, 6	++	150 mg id	12/24-48 sem	As suas concentrações diminuem com o EFV e aumentam com o DRV. Sem interacções com RAL, RPV, TDF e MVC
Faldaprevir	NS3/4A I Protease	Não/Não	1, 2, 4, 5, 6	++	120 mg ou 240 mg	12-24/48 sem	As suas concentrações diminuem com o EFV e aumentam com IPs. Sem interacções com RAL e MVC
Sofosbuvir	NS5B I Polimerase (análogo nucleótido)	Sim/Sim	1-6	+++	400 mg id	12-24 sem	Sem interacções com significado clínico. Não usar com AZT e DdI, em caso de uso concomitante com R
Daclatasvir	Inibidor NS5A	Não/Não	1-6	++	60 mg id	12-24 sem	As suas concentrações diminuem com o EFV e aumentam com IPs. Sem interacções com TDF e MVC

FDA-Food Drug Administration, EMA-European Medicines Agency

AG-actividade genotípica; BG-barreira genética

com baixo ARN-VHC, IL28B/CC, sem resistência à insulina e com boa imunidade; no caso de F2/F3 e F4, a terapêutica tripla (P/R/BOC ou TVR) deve ser proposta, exceptuando os indivíduos previamente tratados, não respondedores com F2/F3, em que a terapêutica poderá ser adiada, aguardando novos fármacos.

Com as recentes aprovações do SMV e do SOF, fármacos com actividade sobre outros genótipos, as recentes guidelines americanas propõem o SOF como 1.ª linha de tratamento no doente co-infectado pelo VIH conjuntamente com o P/R durante 12 semanas de tratamento e em conjunto com a ribavirina durante 24 semanas caso haja contra-indicação para o uso de peginterferão. No caso de não respondedores a terapêutica dupla, a recomendação é a de usar SOF+SMP±R durante 12 semanas[40].

As recomendações da EASL recentemente publicadas, não diferem no doente mono ou co-infectado pelo VIH[41]. Assim as propostas diferem consoante o genótipo e a elegibilidade ou não para o peginterferão. Em caso de utilização deste último, os esquemas incluem P/R associados ao SOF, SMV ou DCV. Em caso de regimes sem peginterferão, os esquemas podem ser SOF+R, SOF+SMV±R ou SOF+DCV±R. Estes esquemas constituem as alternativas para o G1 e G4. No caso do G2 o esquema SOF+P/R ou SOF+R são as opções e no caso do G3 as opções são as mesmas do G2, acrescentando-se a alternativa de SOF+DVC±R. Refira-se que com alguns fármacos, as terapêuticas são guiadas pela resposta e os tempos de tratamento diferem consoante o tipo de doente (cirrótico, naïve, recidivante, respondedor parcial ou respondedor nulo).

/ Conflito de interesses

Cristina Valente declara ter conflito de interesses com a Abbvie, BMS, Gilead, Janssen-Cilag e MSD.

Saraiva da Cunha declara ter conflito de interesses com a Gilead, Janssen-Cilag e MSD.

/ Bibliografia

1 - Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, *et al.* Hepatitis prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 831-7

2 - Nunez M, Miralles C, Berdún MA, *et al.* Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Human Retrovirus* 2007; 23: 972-82

3 - *European AIDS Clinical Society guidelines.* Version 6.2-October 2013

4 - Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, *et al.* Combination therapy with Telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159 (2): 86-96

5 - Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, *et al.* Boceprevir *versus* placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomized, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(7):597-605

6 - Hammond K, Jimmerson L, MacBrayne C, *et al.* Increased plasma and intracellular Ribavirin concentrations associated with Telaprevir use. CROI 2013, Atlanta, GA, March 3-6, 2013: #034

7 - Hare C, Sherman KE, Talal A, *et al.* Simplified dosing and response-guided therapy using Telaprevir combination treatment for G1 HCV naïve or experienced HIV co-infected patients: UNITE interim analysis. HEP DART, Hawaii, December 12-13, 2013: #64

8 - Reesink HW, Fanning GC, Farha KA, *et al.* Rapid HCV-RNA decline with once daily TMC435: a phase I study in healthy volunteers and hepatitis C patients. *Gastronterol* 2010; 138(3):913-21

9 - Moreno C, Berg T, Tanwandee T, *et al.* Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. *J Hepatol* 2012; 56(6):1247-53

10 - Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, *et al.* Simeprevir (TMC435) plus pegylated interferon/ ribavirin in patients co-infected with HCV genotype-1 and HIV-1: primary analysis of the TMC435-C212 study. 14th European AIDS Conference, Brussels, Belgium, October 16-19, 2013: #APS9/5

11 - Naggie S, Chastain CA. Treatment of Genotype 1 HCV infection in the coinfected patient in 2014. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10:408-19

12 - White P, Llinas-Brunet M, Amad M, *et al.* Preclinical characterization of non covalent HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335. *J Hepatol*

2010; 52 (S1): S302

13 - Rockstroh J, Nelson M, Soriano V, *et al*. STARTVerso4 phase III trial of faldaprevir plus peginterferon alfa2-a and ribavirin (PR) in patients with HIV and HCV genotype 1 coinfection: end of treatment response. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC, November 1-5, 2013: #1099

14 - Lam A, Espiritu C, Bansal S, *et al*. Genotype and subtype profiling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3359-68

15 - Gane E, Stedaman C, Hyland R, *et al*. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368:34-44

16 - Sulkowsky M, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, *et al*. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1,2 and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC, November 1-5, 2013: #66

17 - Guedi J, Dahari H, Rong L, *et al*. Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the HCV half-life. *Proc Natl Academ Sci USA* 2013; 110: 3991-6

18 - Phase III HIV/HCV Co-infection Daclatasvir (DCV)+Sofosbuvir (SOF) (ALLY 2) (*ClinicalTrials.gov*: NCT02032888 Acesso em 20/02/2014)

19 - van Heewijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, *et al*. Pharmacockinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. CROI, Boston, MA, February 27-March 2, 2011: #A119

20 - van Heewijk R, Garg V, Boogaerts G, *et al*. The pharmacokinetic interaction between telaprevir and raltegravir in healthy volunteers. ICAAC, Chicago, IL, September 17-20, 2011: #A1-1738a

21 - Kasserra C, Hughes E, Treitel M, *et al*. Clinical pharmacology of boceprevir: metabolism, excretion and drug-drug interactions. CROI, Boston, MA, February 27-March 2, 2011: #A118

22-Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, *et al*. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:36-45

23 - Ouwerkerk-Mahadevan S, Sekar V, Simion A, *et al*. The pharmacokinetic interactions of the HCV protease inhibitor Simeprevir (TMC435) with HIV antiretroviral agents in healthy volunteers. IDWeek, San Diego, CA, October 17-21, 2012: #36620

24 - Sabo J, Kort J, Haschke M, *et al*. Pharmacokinetic interaction of darunavir/ritonavir, efavirenz and tenofovir with the hepatitis C virus protease inhibitor faldaprevir in healthy volunteers. CROI, Atlanta, GA, March 3-6, 2013: #A35

25 - Kirby B, Mathias A, Rossi S, *et al*. No clinically significant pharmacokinetic drug interactions between sofosbubir and HIV antiretrovirals Atripla, rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers. 63rd Annual Meeting of the American Association of the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 9-13, 2012: #1877

26 - Soriano V, Vispo E, Mendoza C, *et al*. Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(9):1161-70

27 - Soriano V, Vispo E, Fernandez-Montero JV, *et al*. Update on HIV/HCV coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10:226-34

28 - Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, *et al*. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents:ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther* 2013, 18(7):931-40

29 - van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, *et al*. The pharmacokinetic interaction between Methadone and the investigational HCV Protease Inhibitor Telaprevir. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl. 1):S491

30 - Luo X, Trevejo J, van Heeswijk R, *et al*. No significant effect of the HCV Protease Inhibitor Telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of Buprenorphine in HCV negative volunteers. *Global Antivir J 2011*; 7(Suppl. 1):116

31 - PO8321 Study. An open-label, one-period, study in patients receiving Methadone or Buprenorphine/Naloxone maintenance therapy to evaluate the effect of SCH 503034 (Boceprevir) on either Methadone or Buprenorphine/Naloxone plasma concentrations. *Clinicaltrails.gov*: NCT01396005

32 - Beumont-Mauviel M, De Smedt G, Peeters M, *et al*. The pharmacokinetic interaction between the investigational NS3-4A HCV protease inhibitor TMC435 and methadone. *Hepatol* 2011; 54 (S1): 1000A

33 - Denning J, Cornpropst M, Clemons D, *et al*. Lack of effect of the nucleotide analog polymerase inhibitor PSI-7977 on methadone pharmacokinetics. *Hepatol* 2011; 54 (S1): 544A

34 - Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, *et al*. Human P-glycoprotein transporter cyclosporin A and FK 506. *J Biol Chem* 1993;268:6077–80

35 - Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, *et al*. Effect of telaprevir on the pharmokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatol* 2011; 54: 20-27

36 - Replace (telaprevir): Phase IIIb study in stable liver transplant patients with G1 HCV. *Clinicaltrails.gov*: NCT01571583

37 - Kiser J, Burton JR, Anderson PL, *et al*. Review and management of drug interactions with Boceprevir and Telaprevir. *Hepatol* 2012, 55(5): 1620-8

38 - Kiser JJ, Burton JR, Everson GT. Drug-drug interactions during anitiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:596-606

39 - Burton JR, Everson GT. Management of the transplant recipient with chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2013; 17:73-91

40 - AASLD/IDSA.Recommendations for Testing, Managing, an Treating Hepatitis C. www.hcvguidelines.org (Acesso em 20/02/2014)

41 - EASL Recomendations on Treatment of Hepatitis C. April 2014 (acesso *online* no site *http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline*)

RPDI
Maio > Agosto 2014 / Vol. 10 > N.º 2

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Tuberculose do aparelho reprodutor feminino: Experiência de 10 anos

Tuberculosis of the female reproductive tract: 10 Years' Experience

/ I. Ramilo[1] / F. Caeiro[1] / G. Mendinhos[2] / A.P. Santos[3] / J. Silva Pereira[4]

[1] Interna do Complementar de Ginecologia e Obstetrícia;
[2] Assistente Hospitalar na Unidade de Ginecologia Oncológica;
[3] Assistente Graduada no Serviço de Obstetrícia; Responsável da Unidade de Diagnóstico Pré-Natal;
[4] Director de Serviço de Ginecologia; Responsável da Unidade de Ginecologia Oncológica.

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Irina Ramilo
Serviço de Ginecologia
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora
Rua Carlos Botelho nº 57 4ºB, 2775-388 Parede
telef.: +351 933401830
e-mail: irinaramilo@gmail.com

Artigo recebido em
12/03/2013
Artigo aceite para publicação em
22/05/2014

/ Resumo

Introdução: A tuberculose é um problema emergente de saúde pública e uma causa rara de infeção do trato genital feminino.
Objectivo: Apresentar os casos de tuberculose genital do nosso serviço, no que se refere à sintomatologia, fatores de risco, modo de apresentação e diagnóstico, intervenção terapêutica, complicações e coexistência de doença sistémica.
Material e Métodos: Estudo retrospetivo descritivo compreendendo todos os casos ocorridos durante 10 anos (2002-2011), num hospital de nível II.
Resultados: Identificaram-se seis casos de tuberculose genital. A idade média foi de 39 anos com três doentes na pós-menopausa. Um caso estava associado a infeção por VIH. A principal sintomatologia foi a dor pélvica (cinco pacientes), com apenas um caso assintomático.
As doentes apresentaram-se com quadros clínicos sugestivos de doença inflamatória pélvica com abcesso tubo-ovárico, suspeita de lesão endometrial, ascite e endometrite pós-parto. Quatro doentes foram submetidas a intervenção cirúrgica.
Conclusões: A ocorrência de tuberculose genital feminina é rara na pós-menopausa; no entanto na nossa série, 50% eram pós-menopáusicas. O espectro clínico e a forma de apresentação da tuberculose genital são variáveis, pelo que é necessário um elevado grau de suspeição para o seu diagnóstico, já que pode mimetizar um quadro clínico agudo e condicionar a fertilidade futura.

Palavras-chave: doença inflamatória pélvica, endometrite, tuberculose genital

/ Abstract

Introduction: Tuberculosis is an emerging public health problem and it is a rare cause of infection of the female genital tract.
Purpose: To present genital tuberculosis diagnosed in our Department, regarding the symptoms, risk factors, presentation and diagnosis, therapeutic intervention, complications and coexisting systemic disease.
Material and Methods: A descriptive retrospective study of all cases occurring during 10 years (2002-2011) in a level II hospital.

Results: We identified six cases of genital tuberculosis. The average age was 39 years with three cases in postmenopause. One case was associated with HIV infection. The main symptom was pelvic pain (five patients), with only one asymptomatic case.
Patients presented with clinical findings suggestive of pelvic inflammatory disease with tubo-ovarian abscess, suspected endometrial lesion, ascites and postpartum endometritis. Four patients were submitted to surgical intervention.
Conclusions: The occurrence of female genital tuberculosis is rare in postmenopausal women; however in our series 50% (three) were postmenopausal. The clinical spectrum and presentation of genital tuberculosis is highly variable. It is necessary a high degree of suspicion, since it can mimic an acute clinical condition and influence the future fertility.

Keywords: pelvic inflammatory disease, endometritis, genital tuberculosis

/ Introdução

Cerca de um terço da população mundial está infetada por *Mycobacterium tuberculosis*, que é responsável por 90-95% dos casos de tuberculose (TB) descritos. A incidência global de TB cresce em 0,4% ao ano, com cerca de nove milhões de novos casos anuais e com maior incidência nos países em vias de desenvolvimento[1, 2]. Contudo, a TB é uma causa rara de infeção do trato genital feminino, verificando-se um aumento do número de casos sobretudo em países desenvolvidos[3].

Ocorre mais frequentemente em mulheres jovens de países onde a doença é endémica e entre mulheres de uma faixa etária mais avançada expostas a TB antes do advento da quimioprofilaxia eficaz. A maioria de pacientes está em idade reprodutiva (com 75% na faixa etária dos 20-45 anos) e apenas 7-11% na pós-menopausa[4].

A TB é uma das causas infeciosas mais importantes de morbilidade e mortalidade no mundo[5] e continua a ser um problema de saúde global. A sua incidência tem subido a par do aumento dos casos de infeção por vírus de imunodeficiência humana (VIH)[6], do aumento dos imigrantes de países de alta prevalência, da maior carência económica, do aumento do consumo de estupefacientes e do surgimento de multirresistências aos antibacilares.

Qualquer das formas clínicas pode resultar da disseminação a partir de um foco pulmonar ou de outro extragenital[7], especialmente em doentes imunodeprimidos, ocorrendo a TB genital em cerca de 10% dos casos de TB pulmonar[8,9], e em 15-20% dos casos de TB extrapulmonar[4]. A disseminação por via hematogénea representa cerca de 90% dos casos, ocorrendo os restantes, através do sistema linfático ou diretamente a partir do trato gastrointestinal, dos gânglios mesentéricos ou do peritoneu. A infeção primária da vulva, vagina e colo do útero também pode resultar de inoculação direta durante as relações sexuais.

Os órgãos genitais mais frequentemente envolvidos incluem as trompas de Falópio (95-100%), na maioria dos casos bilateralmente, e o endométrio (50-60%). A endometrite tuberculosa está habitualmente associada a salpingite exceto nos casos que surgem na pós-menopausa[10]. O colo do útero (5-15%), os ovários (20-30%) e o miométrio (2,5%) também podem estar envolvidos[4,7]. A vagina e a vulva raramente (1%) são infetadas[11-15]. Apenas 25% dos doentes com TB génito-urinária têm história conhecida de TB e cerca de metade têm radiografias torácicas normais[16].

As manifestações clínicas da TB genital podem só aparecer 10 anos após a contaminação do trato genital, uma vez que geralmente resultam de uma reativação de um foco da infeção original.

Os fatores de alto risco para TB genital incluem uma história de TB pulmonar prévia, o contato com infetado com TB pulmonar, uma viagem recente, imigração ou residência em países de alta prevalência, baixo nível socioeconómico, abuso de estupefacientes, infeção por VIH e história de sintomas torácicos crónicos, suores noturnos e perda de peso. Os africanos e asiáticos são considerados grupos de alto risco[17-19].

A apresentação clínica mais frequente, e principal manifestação em mulheres jovens, é a infertilidade (44%)[19,20]. Na fase aguda, pode manifestar-se como uma doença inflamatória pélvica (5% de todas as infeções pélvicas)[21], podendo também apresentar-se como dor pélvica crónica (25%), hemorragia vaginal anómala (18%), amenorreia (5%), leucorreia (4%) ou hemorragia pós-menopausa (2%). Mais raramente pode manifestar-se como massa abdominal, ascite, abcesso tubo-ovárico e distensão abdominal[22, 23]. No entanto, pode ser assintomática e o diagnóstico requerer um alto índice de suspeição.

Macroscopicamente, a aparência dos órgãos genitais infetados com TB pode variar, podendo mesmo ser normal. Durante a infeção ativa apresentam-se com eritema e edema, enquanto na infeção crónica aparecem fibrosados. Quando há obstrução das trompas de Falópio pode ocorrer piossalpinge ou hidrossalpinge. Pode também provocar um processo aderencial pélvico extenso[19]. Já o comprometimento endometrial pode resultar em úlcera endometrial ou na acumulação de material caseoso e formar um piometra. Também podem ocorrer sinequias intrauterinas com obliteração parcial da cavidade uterina.

Quanto às características histológicas, a disseminação hematogénea do bacilo da TB às trompas de Falópio resulta no envolvimento da submucosa (endosalpingite) e termina gradual e internamente no endométrio. Quando a infeção é direta, a disseminação resulta em exosalpingite com tubérculos à superfície. A presença de granuloma caseoso típico com células gigantes epitelióides, é altamente sugestivo de TB genital; no entanto, este achado não é patognomónico da doença.

Como a TB genital pode mimetizar outras doenças ginecológicas, nomeadamente patologia maligna, é necessário que o diagnóstico combine um alto índice de suspeição (especialmente em áreas de baixa prevalência), com uma avaliação clínica cuidadosa e uma investigação apropriada.

Os exames complementares mais úteis para o diagnóstico desta patologia são o teste tuberculínico (sensibilidade de 55% e especificidade de 80% em pacientes com TB genital)[24], a cultura de material endometrial ou peritoneal, a histologia e o teste de amplificação de ácidos nucleicos (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), através de biopsia endometrial ou de laparoscopia[1]. Pode ainda recorrer-se à histerossalpingografia.

As técnicas rápidas de PCR permitem a identificação direta do *Mycobacterium tuberculosis*, podendo detetar menos de dez organismos em amostras clínicas em comparação com os 10.000 organismos necessários para a positividade do esfregaço. Este aspeto é muito importante, visto que a TB genital é paucibacilar e tem frequentemente culturas e esfregaços negativos para o bacilo de Koch (BK).

Embora a PCR seja mais sensível (85-95%) do que a microscopia e a cultura bacteriológica (em meio sólido Löwenstein-Jensen ou meio líquido BACTEC) em espécimes de TB pulmonar e extrapulmonar, esta técnica não distingue os bacilos vivos dos bacilos mortos[17,25].

As lesões tuberculosas suspeitas em locais acessíveis tais como a vagina, o colo do útero e a vulva devem ter uma biopsia dirigida. A biopsia endometrial, que pode ser obtida por punção aspirativa, por dilatação e curetagem ou através de histeroscopia, permite o diagnóstico histológico do granuloma tuberculoso em 22,8% dos casos[26]. Pode ser também utilizada a colheita de sangue menstrual para identificação do BK[27].

A laparoscopia ou laparotomia, permitem a visualização direta das lesões tubárias e ováricas e possibilitam a colheita de material para exame histológico e bacteriológico[27].

A histerossalpingografia (HSG), frequentemente utilizada na investigação de infertilidade, pode detetar em 70% dos casos alterações uterinas e tubárias[28], que apesar de não serem específicas, podem ser altamente sugestivas de TB genital.

A oclusão tubária é o aspeto mais comum na TB genital, sendo frequente a nível do corno uterino, seguida pela obstrução ao nível da junção entre o istmo e a ampola, com ou sem hidrossalpinge. Múltiplas constrições ao longo da trompa poderão dar a aparência de "rosário", enquanto as estenoses e bridas cicatriciais dão aspecto de "cachimbo" e a fibrose dá a aparência "rígida". A cicatrização do útero pode levar a uma obliteração unilateral, dando origem a uma aparência unicórnea (útero "pseudounicórneo"), a uma obliteração assimétrica, ou ainda, a conversão da cavidade uterina numa forma em "T" (ou "dedo de luva"). Outras características identificadas são a dilatação tubária, a hidrossalpinge, o contorno irregular da trompa, as calcificações dispostas de forma linear ao longo da trompa e os divertículos na sua parede. No caso de TB endometrial as características são inespecíficas, como sinequias, contorno uterino distorcido e intravasão venosa e linfática do contraste utilizado[26,28,29].

Chavhan e col.[28] relataram TB em 7,5% das HSG realizadas por infertilidade numa série de 37 pacientes. As características identificadas incluíram a oclusão tubária, trompas de aparência rígida, dilatação das trompas, irregularidade da trompa e aderências peritubárias. Foram também observadas sinequias e intravasão venosa e linfática do contraste.

A ultrassonografia abdominal e pélvica, tomografia computorizada (TC) ou eventual ressonância magnética, justificam-se em circunstâncias onde estejam presentes uma massa abdominal/pélvica ou ascite.

Em estudos de comparação entre os exames de imagem e a cirurgia (laparoscopia/laparotomia), a ecografia foi capaz de identificar a ascite / fluido septado (em 100% dos casos), massas anexiais (93%), espessamento do peritoneu (69%), espessamento do epíploon (61%) e espessamento endometrial (83%). A utilização deste método pode melhorar a sensibilidade diagnóstica e evitar erros de diagnóstico e intervenções cirúrgicas desnecessárias[30].

Os achados tomográficos da TB podem mimetizar a malignidade peritoneal difusa, devido às imagens de infiltração mesentérica e do epíploon, espessamento do peritoneu parietal e ascite[31, 32].

Para o tratamento da TB, é necessário o envolvimento de médicos e microbiologistas experientes. Um regime terapêutico eficaz e bem instituído reduz o risco de resistências e a incidência de estirpes multirresistentes.

A Organização Mundial da Saúde defende uma estratégia firme de observação direta da terapêutica para melhorar as taxas de cura e minimizar o desenvolvimento de resistências[17,33].

A cirurgia está indicada quando a terapêutica médica não resolveu os sintomas ou na presença de uma massa pélvica persistente. Nestas circunstâncias, a histerectomia total é a operação recomendada, recorrendo-se à salpingo-ooforectomia bilateral se os ovários estiverem gravemente envolvidos[18, 19, 34]. A adesiólise pode ser realizada na dor pélvica crónica. Após o tratamento para a TB genital, a taxa de conceção espontânea é baixa (19,2%), com uma taxa de 7,2% de nados vivos. Existe também um aumento do risco de gravidez ectópica e de aborto espontâneo. A fertilização *in vitro* deve ser oferecida às mulheres que não conseguem conceber espontaneamente[35].

O objetivo do nosso trabalho é apresentar e rever os casos de TB genital do nosso serviço, onde o diagnóstico foi inesperado. Descrevem-se a sintomatologia, o padrão histológico de envolvimento, eventuais fatores de risco, clínica de apresentação e diagnóstico, intervenção terapêutica, complicações, associação a doença sistémica coexistente e impacto sobre a fertilidade.

/ Material e Métodos

Estudo clínico-patológico retrospetivo descritivo, compreendendo todos os casos diagnosticados de TB genital feminina durante os últimos 10 anos (2002-2011) num hospital de nível II.

/ Resultados

Identificámos um total de seis casos de TB genital que afetaram diferentes partes do trato genital feminino (quadro 1).

A idade média das doentes foi de 39 anos (18-68 anos) e três (50%) estavam no período pós-menopausa. Das seis doentes, quatro eram de raça negra e as restantes eram caucasianas. Nenhuma tinha qualquer atividade profissional e uma era reformada. Duas doentes eram fumadoras e outra tinha infeção por VIH.

A principal sintomatologia foi a dor pélvica (em cinco dos seis casos), ocorrendo sintomas constitucionais importantes em quatro casos; 50% apresentavam sintomas gastrointestinais e febre. Num dos casos a doente estava assintomática, tendo sido a investigação desencadeada pela existência dum espessamento endometrial no estudo imagiológico de rotina (figura 1).

Ocorreram diferentes formas de apresentação clínica, com dois casos diagnosticados no contexto de doença inflamatória pélvica (DIP) com abcesso tubo-ovárico (figura 1), outros dois por suspeita de patologia endometrial, um caso de ascite de etiologia desconhecida e outro de endometrite pós-parto.

A TB genital envolveu o endométrio e as trompas de Falópio em 50% dos casos.

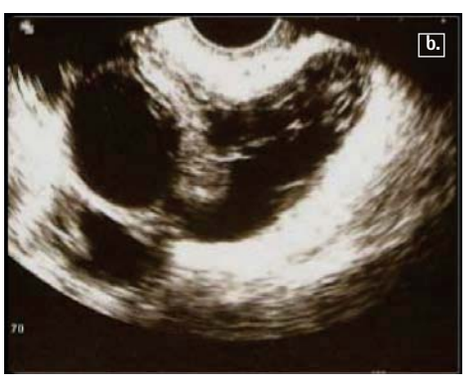
Para o diagnóstico foram utilizados diferentes exames complementares imagiológicos como a ecografia e a TC pélvicas. Os procedimentos utilizados foram a curetagem, a biopsia endometrial através de histeroscopia e a intervenção cirúrgica.

Quatro doentes foram submetidas a cirurgia, duas das quais por laparotomia e outras duas por laparoscopia (uma posteriormente convertida em laparotomia – figura 2). As indicações para cirurgia incluíram dois casos de DIP com abcesso tubo-ovárico, uma das quais realizada por via laparoscópica, tendo sido posteriormente convertida em laparotomia, por um processo aderencial extenso, com realização de adesiólise, apendicectomia, drenagem do abcesso e salpingectomia bilateral. Outra das laparotomias foi efetuada no contexto de ascite com desconforto abdominal, sintomas constitucionais e sistémicos marcados, aumento do marcador tumoral CA-125 e espessamento endometrial suspeito de patologia maligna mas com estudo histológico negativo. Foi

Figura 1 - Imagens de Ecografia Ginecológica dos casos clínicos (Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal).



a. Na ecografia ginecológica é visível uma área central de ecoestrutura heterogénea, com espessamento endometrial de 12.7mm (terceiro caso clínico);



b. Imagem de complexo multiloculado tubo-ovárico direito, com piossalpinge (caso clínico 5);



c. Imagem de abcesso tubo-ovárico esquerdo com a dimensão de 80x63.4mm (sexto caso clínico).

QUADRO I . CASOS CLÍNICOS DE TUBERCULOSE GENITAL FEMININA DO HOSPITAL PROF. DR. FERNANDO FONSECA (2002 A 2011, HOSPITAL DE NÍVEL II)

Parâmetros	1	2	3	4	5	6
Idade (anos)	46	68	52	19	33	18
Raça	Negra	Caucasiana	Negra	Negra	Caucasiana	Negra
Profissão	Doméstica	Reformada	Doméstica	Desempregada	Desempregada	Estudante
Antec. Pessoais	Saudável	Saudável	VIH	Saudável	Saudável	Saudável
Hábitos	Fumadora	-	-	-	Fumadora	-
Sintomatologia	Dor Pélvica, aumento volume abdominal, enfartamento, cansaço fácil, emagrecimento	Assintomática	Dor Pélvica, leucorreia fétida, febre, anorexia, emagrecimento	Dor Pélvica, leucorreia, febre	Dor Pélvica, febre, obstipação, dor anexial e cervical	Dor Pélvica, diarreia, dor anexial e cervical
Duração (meses)	18	-	7	1	1	< 1 (5 dias)
Antec. G&O	G6P6 Menopausa 44 anos	G1P1	G8P8 Menopausa 50 anos	G2P1 (1 IVG)	G0P0	G1P1
Quadro Clínico Apresentação	Ascite de etiologia e esclarecer	Suspeita de lesão endometrial	Piometra	Endometrite Pós-Parto	DIP com abcesso tubo-ovárico	DIP com abcesso tubo-ovárico bilateral
Exames Complementares de Diagnóstico	Ecografia – Líquido ascítico TC – Densificação do grande epíploon + suspeita de lesão do endométrio	Ecografia e TC – Suspeita de lesão endometrial	Ecografia - Espessamento Endometrial (fig. 1)	Ecografia – Ascite e cavidade uterina com restos heterogéneos	Ecografia – Complexo multiloculado anexial direito, Piossalpinge (fig. 1)	Ecografia – Abcesso tubo-ovárico esquerdo (fig. 1)
Laboratório / Marcadores	CA 125, CA 19.9 ↑ □ Líquido ascítico ?	CA 125 ↑	PCr 15 ↑	-	Leucocitose ligeira PCr 19 ↑	Leucocitose (23 700) com 83% neutrofilia PCr – 34 ↑
Intervenção Cirúrgica	Laparotomia	-	-	Laparoscopia (suspeita de perfuração uterina)	Laparotomia	Laparoscopia convertida em laparotomia (fig. 2)
Procedimento	HT + AB	Biopsia Endometrial Histeroscopia	Biopsia Endometrial	Curetagem Uterina	Drenagem abcesso + salpingectomia direitos	Salpingectomia bilateral + Apendicectomia + Drenagem abcesso + adesiólise
Anatomia Patológica	TB peritoneal e anexial	Endometrite granulomatosa	Infiltrado Inflamatório granulomatoso (fig. 3)	Endometrite granulomatosa necrotizante	TB	TB
Follow-up	SLAT	SLAT	Infecto	Cirurgia	CDP	Infecto
Doença Sistémica	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não

Abreviaturas:

Antec. – antecedentes; DIP – Doença Inflamatória Pélvica; G – Gesta; G&O – Ginecológicos e Obstétricos; P – Para; HT + AB - Histerectomia Abdominal com Anexotomia bilateral; Infecto – Consulta de Infeciologia; IVG – Interrupção voluntária da gravidez; VIH – vírus da imunodeficiência humana; PCr – proteína C reativa; SLAT – Serviço de Luta Antituberculosa; CDP – Centro de Diagnóstico Pneumológico; TC – Tomografia computorizada



Figura 2 - Imagem de Laparoscopia (sexto caso clínico) (Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal).
Imagem sugestiva de implantes pélvicos e complexo tubo-ovárico bilateral com obliteração do fundo de saco de Douglas.

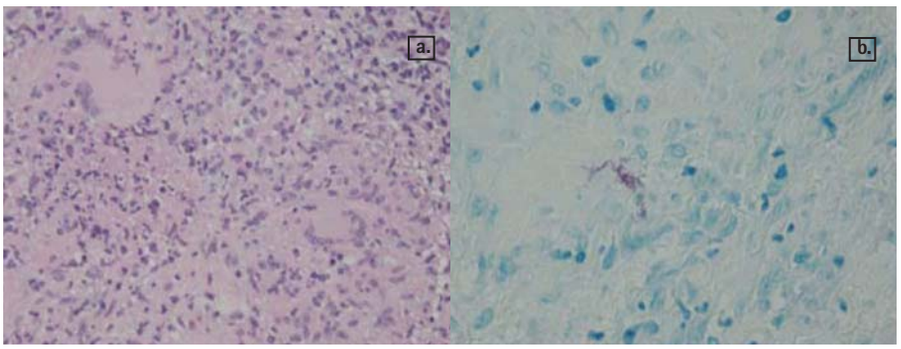


Figura 3 - Imagens de Anatomia Patológica de Endometrite Granulomatosa (terceiro caso clínico) (Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal).

a. Coloração de Hematoxilina-Eosina ampliação 10x20 - Mucosa endometrial com intenso infiltrado inflamatório de tipo crónico granulomatoso, com polimorfonucleares e células gigantes multinucleadas de tipo de Langhans

b. Coloração Zielh-Neelsen ampliação 10x40 - O estudo histoquímico (PAS; Grocott; Ziehl-Neelsen) evidenciou a presença de Bacilos Ácido-Álcool resistentes.

submetida a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral pela presença de lesões peritoneais multifocais.

Foi ainda efetuada uma laparoscopia diagnóstica por suspeita de perfuração uterina após curetagem pós-parto (endometrite por possíveis restos placentares).

O diagnóstico foi histológico em todos os casos, com identificação de endometrite granulomatosa em três doentes, ou seja 50% (quadro I; figura 3).

/ Discussão

A incidência real da TB genital na população geral não pode ser determinada com precisão, porque algumas doentes estão assintomáticas e podem permanecer indetetáveis[18].

A TB é encontrada em 5-10% das mulheres com problemas de infertilidade[19]. Esta taxa é variável consoante os diferentes países (eventual relação com condições socioeconómicas) podendo ser baixa (1%) como na Austrália ou ser elevada (19%) como na Índia[18].

O diagnóstico de TB genital é difícil, porque a doença pode cursar com quadros clínicos muito variados (como se constata na nossa série), e muitas vezes é mesmo assintomática. Por isso a orientação diagnóstica deve ser adaptada a cada caso individual.

Com o aparecimento da infeção por VIH, assistiu-se a um recrudescimento da TB que se transformou novamente numa epidemia global. Esta forte associação da coinfeção VIH/TB torna recomendado o teste de rastreio de VIH em todos os doentes com TB genital[21].

A TB genital feminina é tipicamente uma doença de mulheres jovens e a sua ocorrência na pós-menopausa é rara. No entanto na nossa série, três casos (50%) eram de mulheres pós-menopáusicas (tabela 1). O facto de ser rara na pós-menopausa e o facto de ter baixa incidência nesta faixa etária parece justificar-se pela atrofia endometrial e pela diminuição da vascularização típica desta fase hipoestrogénica, que oferece um meio desfavorável ao crescimento do *Mycobacterium*[36].

O diagnóstico na menopausa é difícil e terá que ser confirmado por exame histológico do endométrio (granulomas de células epitelioides, com ou sem células de Langhans) ou por exame cultural.

Como já referido anteriormente e descrito noutros trabalhos[37], a dor pélvica foi o principal sintoma. Na nossa série houve dois quadros agudos de doença inflamatória pélvica, que implicaram intervenção cirúrgica. Assim, uma vez que pode mimetizar outro tipo de patologia, podemos não tratar de forma adequada uma doença que é curável com medicação específica.

O relato desta pequena série de casos de TB genital com um espectro clínico muito díspar, cria um dilema diagnóstico e implica que o diagnóstico final seja efetuado com exame histológico, após recurso a cirurgia.

Um dos casos clínicos sugeria malignidade, embora fosse uma TB peritoneal[38,39], com sintomas constitucionais e sistémicos, ascite e aumento do CA-125. Devido à baixa incidência de TB em populações indígenas dos países industrializados, a TB peritoneal é rara e pode ser ignorada como um diagnóstico diferencial. Assim, em mulheres com a ocorrência simultânea de ascite, dor abdominal, e níveis de CA-125 elevados, pode pensar-se em malignidade ginecológica, levando a cirurgia desnecessária[40,41]. Níveis elevados de CA-125 são pouco úteis na diferenciação entre TB pélvica e carcinomatose peritoneal, e têm sido documentados quer em neoplasias ginecológicas e não ginecológicas, quer em doenças benignas como a TB[40-44].

A presença de fatores de risco, habitualmente presentes na nossa população, como o baixo nível socioeconómico, a imigração de países de alta prevalência, infeção por VIH e descendência africana, justifica que o diagnóstico de TB seja equacionado em mulheres com infertilidade de causa indeterminada, amenorreia inexplicada por outras causas, infeção pélvica crónica ou em quadros agudos[45] que não respondem ao tratamento comum. Deve ainda suspeitar-se deste diagnóstico, nas mulheres pós-menopausa com hemorragia genital, leucorreia persistente e piometra, onde a neoplasia endometrial foi excluída, ou na presença de achados intraoperatórios sugestivos. A investigação dirigida destas situações, com a instituição correta da terapêutica antibacilar, pode evitar a morbilidade cirúrgica a que estas pacientes possam ser submetidas[46].

O tratamento cirúrgico está indicado apenas quando há persistência ou agravamento dos sintomas apesar da terapêutica instituída, e a histerectomia com anexectomia bilateral é considerada a terapêutica definitiva para a TB pélvica[14].

Embora a TB genital seja uma condição prevalente em todo o mundo, é ainda um dilema de diagnóstico. Torna-se necessário encontrar modalidades de diagnóstico eficazes, acessíveis e com boa relação custo-benefício na prática clínica.

A pesquisa, muitas vezes negligenciada pelos prestadores de cuidados de saúde, deve ser aconselhada para se fazer o diagnóstico de uma doença curável o mais precocemente possível e o estabelecimento posterior de uma terapêutica eficaz[47], obviando o recurso a técnicas invasivas, já que é uma importante causa de morbilidade para as mulheres afetadas, com um real impacto sobre a fertilidade[48] e com diminutas hipóteses de gravidez após tratamento.

/ Conclusões

A TB continua a ser um grave problema de saúde pública, particularmente em países em vias de desenvolvimento. Houve um aumento no número de pacientes diagnosticados com TB pélvica nos países onde a TB costumava ser rara, resultante particularmente do aumento das viagens, da imigração e da infeção por VIH[49,50].

O espectro clínico de apresentação da TB genital é muito variável e o diagnóstico precoce e a atempada instituição terapêutica são fulcrais para a obtenção de um desfecho clínico favorável.

A TB genital pode ser assintomática, pode apresentar sintomatologia atípica ou pode mimetizar outras condições. Assim, é necessário um estudo microscópico, histológico, microbiológico/cultural nos casos suspeitos[51] ou cirurgia. Esta, quando indicada, e sempre depois do tratamento com antibacilares, pode minorar as complicações da doença, reduzindo as aderências e diminuindo a taxa de infertilidade.

A incidência de TB genital feminina tem aumentado, pelo que os ginecologistas são cada vez mais confrontados com estes casos e com as suas consequências. Embora a TB pélvica seja rara nos países desenvolvidos, deve ser sempre considerada como um diagnóstico diferencial na população de alto risco.

Nesta série de casos, o diagnóstico foi inesperado, e em alguns a investigação clínica estava a ser orientada para um quadro inflamatório agudo, ou mesmo para uma patologia neoplásica. Assim, e quando outras causas tiverem sido excluídas, é imperativo considerar a possibilidade de TB genital em mulheres em idade reprodutiva que apresentem infertilidade, dor pélvica crónica e disfunção menstrual e em mulheres na pós-menopausa com piometra e hemorragia vaginal persistente. Deixar de considerar a possibilidade de TB pode resultar em intervenções desnecessárias e ineficazes.

/ Agradecimentos

Os Autores expressam deste modo o agradecimento ao Dr. Miguel Campo e Dr.ª Rita Oliveira, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, pela disponibilidade demonstrada no fornecimento das imagens anátomo-patológicas e pela sua atenção na revisão e orientação das legendas das mesmas.

/ Conflito de Interesses

Os Autores declaram que não há conflito de interesses.

/ Bibliografia

1 - Gatongi DK, Gitau G, Kay V, et al. Female genital tuberculosis. RCOG 2005;7:75-79.

2 - Younossian AB, Rochat T, Favre L, et al. Ascites and highly elevated CA-125 levels in a case of peritoneal tuberculosis. Scand J Infect Dis. 2006;38(3):216-8.

3 - Júlio C, Amaral N, Biscaia I, et al. Tuberculose genital – uma causa rara de hemorragia pós-menopausa. Acta Med Port. 2010;23(4):723-726.

4 - Qureshi RN, Sammad S, Hamd R, et al. Female genital tuberculosis revisited. J Pak Med Assoc 2001;51:16-18.

5 – Herchline TE, Amorosa JK. Tuberculosis. Publicada em http://emedicine.medscape.com/article/230802-overview [Acesso a 19 de Novembro de 2013].

6 – Panoskaltsis TA, Moore DA, Haidopoulos DA, et al. Tuberculous peritonitis: part of the differential diagnosis in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2000;182(3):740–2.

7 – Jaiprakash P, Pai K, Rao L. Diagnosis of tuberculous cervicitis by Papanicolaou-stained smear. Ann Saudi Med. 2013 Jan-Feb;33(1):76-8.

8 – Arora VK, Gupta R, Arora R. Female genital Tuberculosis – need for more research. Ind J Tub. 2003;50:9-11.

9 - Aka N, Vural TZE. Evaluation of patients with active pulmonary tuberculosis for genital involvement. J Obstet Gynaecol Res. 1997;23:337–40.

10 – Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons: a prospective cohort study. JAMA 1995;274(2):143-8

11 - Nanjappa V, Suchismitha R, Devaraj HS, et al. Vulval tuberculosis - an unusual presentation of disseminated tuberculosis. J Assoc Physicians India. 2012 Dec;60:49-52.

12 - Buppasiri P, Temtanakitpaisan T, Somboonporn W. Tuberculosis at vulva and vagina. J Med Assoc Thai. 2010 May;93(5):613-5.

13 - Tiwari P, Pal DK, Moulik D, et al. Hypertrophic tuberculosis of vulva--a rare presentation of tuberculosis. Ind J Tub. 2010 Apr;57(2):95-7.

14 - Chen K: Endometritis unrelated to pregnancy. Publicado em www.uptodate.com [Acedido em 15 de Novembro de 2013]

15 - Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicentric study. Am J Obstet Gynecol 1995;172(5):1488-94.

16 - Lessnau K. Tuberculosis of the genitourinary system. www.emedicine.medscape.com/article/450651-overview [Acedido em 19 de Novembro de 2013]

17 - Haas DW. Mycobacterial diseases. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles of Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p. 2576–607.

18 - Chowdhury NN. Overview of tuberculosis of the female genital tract. J Indian Med Assoc 1996;94:345-6.

19 - Figueroa-Damian R, Martinez-Velazco I, Villagrana-Zesati R, et al.Tuberculosis of the female reproductive tract: effect on function. Int J Fertil Menopausal Stud 1996;41:430-6.

20 - Martens, MG. Pelvic inflammatory disease. In: Rock JA, Jones HW, editors. Te Linde's Operative Gynecology. Nova York: Lippincott Williams &tWilkins; 2003. p. 675-704.

21 - Giannacopoulos KC, Hatzidaki GE, Papanicolau NC, et al. Genital tuberculosis in a HIV infected woman: a case report. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1998;80:227–9.

22 - Carter JR: Unusual presentation of genital tract tuberculosis. Int J Gynaecol Obstet 1990;33(2):171-6.

23 - Huang D, Carugno T, Patel D. Tuberculous peritonitis presenting as an acute abdomen: a case report. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jul;205(1):e11-4.

24 - Raut VS, Mahashir AA, Sheth SS. The Montoux test in the diagnosis of genital tuberculosis in women. Int J Gynaecol Obstet 2001;72:165–9.

25 - Himanshu R, Shanti R, Sharika R. Use of PCR for the diagnosis of endometrial tuberculosis in high risk subfertile women in an endemic zone. J Obstet Gynaecol India 2003;53:260–3.

26 – Sharma JB, Pushparaj M, Roy KK, et al. Hysterosalpingographic findings in infertile women with genital tuberculosis. Int J Gynaecol Obstet. 2008;101:150-5.

27 - Jindal UN, Bala Y, Sodhi S, et al. Female genital tuberculosis: early diagnosis by laparoscopy and endometrial polymerase chain reaction. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Dec;14(12):16-34.

28 – Chavhan GB, Hira P, Rathod K, et al. Female genital tuberculosis: hysterosalpingographic appearances. Br J Radiol. 2004;77:164-9.

29 – Barbot J. Hysteroscopy and Hysterography. Obstet Gynaecol Clin North Am. 1995;22:591-603.

30 - Yapar EG, Ekici E, Karasahin E, et al. Sonographic features of tuberculous peritonitis with female genital tuberculosis. Ultrasound Obstet Gynaecol 1995;6:121–5.

31 - Zissin R, Gayer G, Chowers M, et al. Computerised tomography findings of abdominal tuberculosis: report of 19 cases. Isr Med Assoc J 2001;3:414–18.

32 – Akhan O, Pringot J. Imaging of abdominal tuberculosis. Eur Radiol. 2002 Feb;12(2):312-23.

33 - Djuretic T, Herbert J, Drobniewski F, et al. Antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom: 1993–1999. Thorax 2002;57:477–82.

34 - Sutherland AM. Surgical treatment of tuberculosis of the female genital tract. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87:610–12.

35 - Tripathy SN,Tripathy SN. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. Int J Gynaecol Obstet 2002;76:159–63.

36 - Maestre MAM, Manzano CD, López RM: Postmenopausal endometrial tuberculosis. Int J Gynaecol Obstet 2004; 86(3):405-406.

37 - Ali AA, Abdallah TM. Clinical presentation and epidemiology of female genital tuberculosis in eastern Sudan. Int J Gynaecol Obstet 2012 Sep;118(3):236-8.

38 - Poyrazoglu OK, Timurkaan M, Yalniz M, et al. Clinical review of 23 patients with tuberculous peritonitis: presenting features and diagnosis. J Dig Dis. 2008 Aug;9(3):170-4.

39 - Scrimin F, Limone A, Wiesenfeld U, et al. Tubercular endometritis visualized as endometrial micropolyps during hysteroscopic procedure. Arch Gynecol Obstet. 2010 Jun;281(6):1079-80.

40 - Bilgin T, Karabay A, Dolar E, et al. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: a series of 10 cases. Int J Gynecol Cancer 2001;11:290-4.

41 - Lantheaume S, Soler S, Issartel B, et al. Peritoneal tuberculosis simulating advanced ovarian carcinoma: a case report. Gynecol Obstet Fertil 2003;31:624-6.

42 - Jeffry L, Kerrou K, Camatte S, et al. Peritoneal tuberculosis revealed by carcinomatosis on CT scan and uptake at FDG-PET. BJOG;110:1129-31.

43 - Piura B, Rabinovich A, Leron E, et al. Peritoneal tuberculosis /an uncommon disease that may deceive the gynaecologist. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;110:230-4.

44 - Simsek H, Savas MC, Kadayifci A, et al. Elevated serum CA-125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: a case-control study. Am J Gastroenterol 1997;92:1174-6.

45 - Banerjee A, Prateek S, Malik S, et al. Genital tuberculosis in adolescent girls from low socioeconomic status with acute ectopic pregnancy presenting at a tertiary care hospital in urban Northern India: are we missing an opportunity to treat? Arch Gynecol Obstet. 2012 Dec;286(6):1477-82.

46 - Chhabra S, Saharan K, Pohane D. Pelvic tuberculosis continues to be a disease of dilemma--case series. Ind J Tub. 2010 Apr;57(2):90-4.

47 - Mondal SK, Dutta TK. A ten year clinicopathological study of female genital tuberculosis and impact on fertility. JNMA; 2009 Jan-Mar;48(173):52-7.

48 - Kocher C, Weber R, Friedl A. A case study of female genital tuberculosis in a Western European setting. Infection. 2011 Feb;39(1):59-63.

49 - Braun MM, Byers RH, Heyward WL, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and extra-pulmonary tuberculosis in the United States. Arch Intern Med 1990;150:1913–16.

50 - Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003;163:1009–21.

51 - Cookson ST, Brachman P, Jr., Oladele A. Infertility in a US resettled African refugee: a case report of genital tuberculosis. South Med J. 2008 Dec;101(12):1258-60.

RPDI
Maio > Agosto 2014 / Vol. 10 > N.º 2

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Análise retrospetiva de infeções em doentes submetidos a colocação de prótese do joelho e da anca do Hospital da Prelada

Retrospective analysis of infections in patients submitted to hip and knee replacement admitted to Hospital da Prelada

/ A. Santos / J. Saavedra / H. Ferreira
Hospital da Prelada; Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Helena Ferreira
Faculdade de Farmácia Universidade do Porto
Microbiologia – Departamento de Ciências Biológicas
e-mail: hferr@ff.up.pt

Artigo recebido em
09/05/2014
Artigo aceite para publicação em
28/07/2014

/ Resumo

O agente patogénico que causa, mais frequentemente, infeções nosocomiais continua a ser *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Contudo, maior importância deve ser dada a *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina, pois *Staphylococcus epidermidis* é responsável por 40% a 90% das infeções associadas a dispositivos médicos, como cateteres e próteses. *Staphylococcus epidermidis* é, também, capaz de acumular múltiplos determinantes de resistência a antibióticos.

Durante um estudo realizado no Hospital da Prelada (HP), em pacientes submetidos a colocação ou revisão de prótese do joelho e da anca, verificou-se que o agente etiológico de infeção mais comum no período pós-operatório é *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (20,5%). Este microrganismo é um agente importante de infeção nesta instituição, contando com 5,5% das infeções em 2011, uma incidência semelhante à de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nesse ano (6,2%). Assim, sugere-se, tal como já foi referido na literatura, que maior atenção seja dada a *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina, podendo mesmo justificar-se a realização da pesquisa de reservatórios ou de um protocolo de despiste de colonização, em pacientes com previsão de colocação ou revisão de prótese do joelho e da anca, já que *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina é considerado um importante agente de infeção em cirurgias ortopédicas, nomeadamente de colocação de próteses da anca.

Palavras-chave: *Staphylococcus epidermidis*; MRSE; cirurgia ortopédica.

/ Abstract

The most frequent multiresistant nosocomial pathogen continues to be Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). However, more relevance should be given to Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE). Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) is responsible for 40% to 90% of the hospital infections associated to medical devices, such as catheters and orthopedic prosthesis. S. epidermidis can also accumulate several antibiotic resistance determinants. During this study we found that the most prevalent agent causing infection in the post-operative period, in patients submitted to hip and knee replacement, was MRSE (20,5%). This microorganism is an important cause of infection in this health-care institution being responsible for 5,5% of the infections in 2011, similar to MRSA in that year (6,2%). Thus, it is suggested, as it has already been done by others, that more attention should be given to MRSE, and that it may be justified to carry out a screening for MRSE colonization in patients eligible to hip and knee replacement, once it is a frequent cause of infection in orthopedic surgeries, particularly in hip replacement surgeries.

Keywords: Staphylococcus epidermidis; MRSE; orthopedic surgery.

/ Introdução

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*) é um dos principais colonizadores da pele do ser humano, podendo tornar-se patogénico em casos de lesão cutânea ou de vulnerabilidade do hospedeiro[1].

No ambiente hospitalar, *S. epidermidis* é dos microrganismos patogénicos mais importantes em cirurgia ortopédica, nomeadamente associada à colocação de próteses, sendo responsável por 40% a 90% das infeções associadas a dispositivos médicos, como os cateteres[1]. Também na cirurgia ortopédica este é um agente de infeção importante, uma vez que, os agentes etiológicos mais comuns, nomeadamente na infeção da prótese da anca, são *S. epidermidis* e *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)[2].

A capacidade de formar biofilmes é responsável pelo sucesso de *S. epidermidis* como agente de infeção[1] e é apontado como o principal fator de virulência deste microrganismo. Os biofilmes protegem as bactérias da ação dos antibióticos e evitam a quimiotaxia e a fagocitose, protegendo-as, assim, do sistema imunitário do hospedeiro[3]. *S. epidermidis* é, também, capaz de acumular múltiplos determinantes de resistência a antibióticos. De particular relevância são as estirpes de *S. epidermidis* resistentes à meticilina (MRSE; *methicillin-resistant S. epidermidis*)[4]. Em *S. epidermidis*, a resistência à meticilina é conferida, tal como nas estirpes de MRSA, pelo gene *mecA*, localizado no elemento genético móvel *SCCmec* (Staphylococcal Cassette chromosome *mec*)[5,6]. A informação disponível sugere que o elemento SCC*mec* em *S. epidermidis* se insere, tal como em *S. aureus*, num local específico do cromossoma (orfX) e que tem uma estrutura semelhante àquela descrita para *S. aureus*[7,8]. Contudo, existe uma grande variedade de tipos de SCC*mec* em *S. epidermidis*, e em outros *Staphylococcus* coagulase negativa, ainda por caracterizar[9,10].

A epidemiologia de MRSE começa a merecer maior atenção, talvez por ser um agente patogénico emergente ou por ser típico de determinado nicho – as cirurgias ortopédicas. Num estudo conduzido em Portugal, a prevalência de colonização nasal por *S. epidermidis*, em indivíduos saudáveis, foi de 54%. Já a prevalência encontrada para a colonização por MRSE foi de apenas 7%, no mesmo grupo de indivíduos. Contudo, no ambiente hospitalar a prevalência de colonização nasal por MRSE mostrou-se mais elevada, chegando aos 30%[1].

Apesar de haver conhecimento de surtos clonais ou clones dominantes, particularmente em ambientes hospitalares[11,12], estudos sugerem que as estirpes de MRSE são muito diversas[13]. Num estudo de Rolo e colaboradores, verificou-se que a frequência e a diversidade genética dos SCC*mec* são mais elevadas no ambiente hospitalar que na comunidade[1]. Por outro lado, nas estirpes de MRSE da comunidade (CA-MRSE; *community-acquired/associated* MRSE) foi encontrada uma baixa frequência

de multirresistência, o que contrasta com os isolados encontrados em ambiente hospitalar em que a multirresistência era frequente. Estes dados sugerem que as estirpes de CA-MRSE não funcionam, provavelmente, como um reservatório primário de elementos SCC*mec* e de determinantes de resistência a antibióticos para outras espécies patogénicas, como, por exemplo, *S. aureus*[1].

As diferenças observadas em relação à frequência de elementos SCC*mec* entre o ambiente hospitalar e a comunidade sugerem que o ambiente hospitalar promove, de alguma forma, a excisão/aquisição de elementos SCC*mec* e disseminação dos mesmos na flora hospitalar[1]. Contudo, não se pode deixar de considerar a hipótese de que a frequência elevada de elementos SCC*mec* no ambiente hospitalar se possa dever à seleção de estirpes de MRSE, que podem ter ocorrido quer no ambiente hospitalar, quer na comunidade[1]. Também o facto de o hospital poder possuir um vasto reservatório de vários tipos de SCC*mec* presentes em outras espécies coagulase negativa, poderá contribuir para a diversidade observada em *S. epidermidis*[1]. Por outro lado, este elevado número de tipos de SCC*mec* presentes em *S. epidermidis*, bem como em outras espécies coagulase negativa, constitui um vasto reservatório de novos tipos de SCC*mec* para outras estirpes de *Staphylococcus*, nomeadamente de *S. aureus*[1], podendo contribuir para a complexidade da ecologia bacteriana hospitalar dos isolados multirresistentes aos antibióticos. Assim, torna-se relevante que as unidades de cuidados de saúde, especialmente aquelas com unidades ortopédicas, reconheçam a importância das estirpes MRSE na ecologia hospitalar e como importantes agentes de infeção, para adotarem medidas preventivas e de controlo de infeção adequadas.

Ao longo de um estudo realizado em utentes do Hospital da Prelada, que tinha como objetivo o estudo da prevalência da colonização nasal por MRSA (dados não publicados), encontrou-se uma realidade para a qual não se estava desperto, e que se prende com a problemática da infecção pós operatória por MRSE, particularmente em doentes submetidos a colocação ou revisão de prótese da anca ou do joelho.

/ Material e Métodos

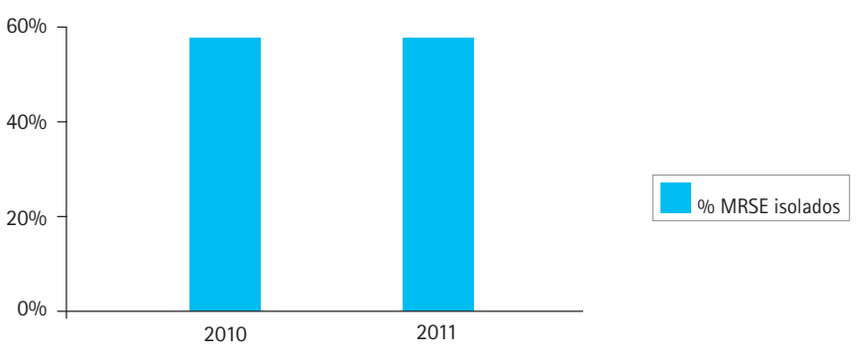
População de estudo

O estudo incidiu sobre indivíduos admitidos no Hospital da Prelada para cirurgia ortopédica de colocação e revisão de próteses da anca ou do joelho.

Procedeu-se à recolha de dados de 27 de junho de 2011 a 29 de março de 2012, tendo-se estudado um total de 890 utentes. Destes 890 utentes, 626 são do género feminino (70,34%) e 264 do género masculino (29,66%), apresentando uma média de idades de 67 ± 9 anos.

Realizou-se uma análise retrospetiva dos exames bacteriológicos dos utentes intervenientes no estudo, em internamentos anteriores, no HP. Também se efetuou um estudo das análises bacteriológicas dos mesmos indivíduos no seu internamento, após despiste de colonização nasal por MRSA. Foram considerados para estudo, todos os produtos biológicos, sendo que 85% dos mesmos eram exsudados articulares (tabela 1).

FIGURA 1



Percentagem de Isolados de MRSE nos anos 2010 e 2011, em relação ao total de isolados de *S. epidermidis*

TABELA 1: TIPOS DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS CONSIDERADAS NO ESTUDO

Tipo de amostra e localização anatómica	N	%	MRSE isolado por tipo de amostra	Prevalência de MRSE por tipo de amostra (%)
Exsudado Articular Anca	10	16,67	3	30
Exsudado Articular Joelho	7	11,67	0	0
Líquido Articular Anca	8	13,33	3	37,5
Líquido Articular Joelho	10	16,67	4	40
Pús Anca	11	18,33	1	9,09
Pús Joelho	5	8,33	1	20
Hemocultura	2	3,33	0	0
Urina	5	8,33	1	20
Ponta de Catéter	1	1,67	0	0
Pús de sutura abdominal	1	1,67	0	0
Total	60	100	13	

Tratamento estatístico

A análise estatística dos dados foi efetuada utilizando o programa informático SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Os resultados foram descritos como proporções ou como médias ± desvio padrão.

/ Resultados

Análises bacteriológicas anteriores

Nos utentes com internamentos prévios no HP (até 12 meses), fez-se a pesquisa de eventuais estudos bacteriológicos em diferentes produtos biológicos em que a maioria dos resultados foram obtidos a partir de exsudados articulares (tabela 1). Dos 890 utentes participantes do estudo, 12 (1,35%) tinham estudos bacteriológicos anteriores positivos. Os microrganismos isolados estão representados na tabela 2.

O agente etiológico mais frequente nas infeções prévias a este internamento foi MRSE (27,78%), seguido por MSSE (11,11%) e *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) (11,11%).

Destes 12 utentes com história prévia de infeção, 6 (50%) desenvolveram infeção no período pós-operatório, aquando do seu internamento, no período de realização deste estudo (tabela 3, utentes 405, 426, 721, 722, 766 e 777).

Em três dos seis utentes que apresentam infeção pré e pós-operatória (50%), o agente previamente isolado como causador de infeção foi MRSE. Em quatro destes seis utentes (66,66%), o agente etiológico que causou infeção num internamento prévio é o mesmo agente etiológico da infeção neste pós-operatório (tabela III, utentes 405 e 721). Num dos casos (utente 721), a infeção no internamento prévio foi causada por MRSE e no internamento que decorreu durante o presente estudo, o agente

TABELA 2: MICRORGANISMOS ISOLADOS EM INTERNAMENTOS PRÉVIOS NO HOSPITAL DA PRELADA

Microrganismo	N	%
MSSA*	1	5,56
MSSE**	2	11,11
MRSE***	5	27,78
Staphylococcus hominis	1	5,56
Staphylococcus lugdunensis	1	5,56
Staphylococcus capitis	1	5,56
Streptococcus agalactiae	1	5,56
Enterococcus faecalis	1	5,56
Proteus mirabilis	1	5,56
Enterobacter cloacae	2	11,11
Pseudomonas aeruginosa	1	5,56
Candida albicans	1	5,56

**MSSA*: *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina
***MSSE*: *Staphylococcus epidermidis* suscetível à meticilina
****MRSE*: *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina

causal de infeção foi *Staphylococcus capitis*. O outro caso (utente 405), apresentou-se mais complicado e está resumido na tabela 4.

Análises bacteriológicas posteriores

De Julho a Dezembro de 2011 foram realizadas 634 intervenções cirúrgicas para colocação de prótese da anca ou do joelho. Em igual período, 26 utentes (4,1%) desenvolveram infeções no pós-operatório (tabela 3) cujos isolados foram obtidos a partir dos produtos biológicos indicados na tabela 1. Os microrganismos isolados estão representados na tabela 5.

Prevalência de infeção por MRSE

No HP, no ano de 2010, foram identificados 72 isolados de MRSE como agentes causadores de infeção, nomeadamente do local cirúrgico (tabela 1) o que corresponde a 7,28% do total de infeções nesse ano e a 55,38% das infeções por *S. epidermidis*. Já no ano de 2011, foram obtidos 46 isolados de MRSE causadores de infeção, o que corresponde a 5,48% do total de microrganismos isolados no HP e a 54,76% das infeções por *S. epidermidis* (figura 1). *S. epidermidis*, e particularmente MRSE, é, pois, um importante agente causador de infeção nesta instituição de saúde.

/ Discussão

No decorrer de um estudo efetuado no HP, cuja base era a problemática de MRSA (dados não publicados), verificou-se que os isolados de MRSE poderão constituir também um problema digno de atenção.

No ambiente hospitalar e particularmente nas cirurgias envolvendo a colocação de próteses ortopédicas, *S. epidermidis* é

TABELA 3: MICRORGANISMOS ISOLADOS EM UTENTES COM ESTUDOS BACTERIOLÓGICOS POSITIVOS EM INTERNAMENTOS PRÉVIOS E NO PÓS-OPERATÓRIO, APÓS DESPISTE DE COLONIZAÇÃO POR MRSA

Utente	Produto	Localização Anatómica	Isolados em Internamentos Prévios	Isolados no Pós-Operatório (Durante o Estudo)
185	Pús	Sutura Abdominal	*Candida albicans*	
384	Pús	Anca	*Enterobacter cloacae*	
405	Exsudado	Anca	MRSE*	
	Exsudado	Anca	MRSE*	
	Líquido Articular	Anca	MRSE*	
	Urina			*Klebsiella pneumoniae*
	Pús	Anca		*Staphylococcus hominis*
	Líquido Articular	Anca		*Proteus mirabilis*
	Pús	Anca		*Morganella morganii; Providencia stuartii*
	Pús	Anca		*Providencia stuartii*
426	Pús	Anca	MSSA**	
	Pús	Anca		MSSA**
	Líquido Articular	Anca		MSSA**
	Pús	Anca		Escherichia coli
	Pús	Anca		*Morganella morganii; Escherichia coli*
	Pús	Anca		*Morganella morganii; Escherichia coli*
	Pús	Anca		*MSSE***; Enterococcus faecium*
450	Pús	Anca	MRSE*	
523	Pús	Joelho	MSSE***	
	Líquido Articular	Joelho	*Pseudomonas aeruginosa; Enterobacter cloacae*	
593	Pús	Anca	*Staphylococcus epidermidis; Staphylococcus hominis; Staphylococcus lugdunensis*	
	Líquido Articular	Anca	*Streptococcus agalactiae*	
721	Líquido Articular	Joelho	MRSE*	
	Líquido Articular	Joelho		*Staphylococcus capitis*
722	Pús	Joelho	*Staphylococcus capitis*	
	Líquido Articular	Joelho		*Staphylococcus capitis*
766	Pús	Joelho	MRSE*	
	Exsudado	Joelho		MRSE*
777	Líquido Articular	Anca	MSSE***	
	Líquido Articular	Anca		MSSE***
	Líquido Articular	Anca		MSSE***
810	Exsudado	Joelho	*Proteus mirabilis; Enterococcus faecalis*	
	Exsudado	Joelho	*Proteus mirabilis; Enterococcus faecalis*	
	Pús	Joelho	*Proteus mirabilis*	

**MRSE: Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina; **MSSA: Staphylococcus aureus suscetível à meticilina; ***MSSE: Staphylococcus epidermidis suscetível à meticilina.*

TABELA 4: HISTÓRICO DO UTENTE 405

Produto	Isolados em Internamentos Prévios	Isolados no Pós-operatório (durante o estudo)
Exsudado	MRSE*	
Exsudado	MRSE*	
Exsudado	MRSE*	
Urina		*Klebsiella pneumoniae*
Pús		*Staphylococcus hominis*
Líquido articular		*Proteus mirabilis*
Pús		*Morganella morganii e Providencia stuartii*
Pús		*Providencia stuartii*

**MRSE: Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina.*

Utente que apresentou infeção no pós-operatório por agentes etiológicos distintos daqueles em internamentos prévio

dos agentes patogénicos mais relevantes[1], merecendo, como já foi referido, um estudo aprofundado de forma a serem adotadas medidas preventivas e de controlo de infeção adequadas.

Em 2011 a prevalência de MRSE, face ao total de infeções no HP, foi de 5,48%, uma taxa de incidência semelhante à de MRSA nesse ano (6,2%). Em relação ao total de isolados de *S. epidermidis*, MRSE corresponde a 54,76%.

Efetuou-se um estudo retrospetivo das infeções desenvolvidas pelos utentes intervenientes no estudo, em internamentos prévios no HP. Os agentes etiológicos mais frequentes foram MRSE (27,78%) e MSSE (11,11%), a par com *E. cloacae* (11,11%). Esta análise retrospetiva dos isolados responsáveis por infeção demonstrou uma realidade até então não valorizada, e que tem a ver com a incidência/prevalência de infeções por MRSE, alertando para a necessidade de uma nova atitude face a este microrganismo.

Como o estudo dos isolados de MRSE não fazia parte dos objetivos iniciais, não se efetuou o estudo da colonização nasal por MRSE, o que poderia ter sido relevante.

Mohanty *et al* no seu estudo retrospetivo encontraram, também, maior prevalência de infeção no pós-operatório por MRSE que por MRSA, o que leva os autores a sugerir a realização de um despiste também para colonização por MRSE[14].

Infeções por *S. epidermidis,* nomeadamente MRSE, estão associadas à presença de dispositivos médicos, como cateteres[1]. Na cirurgia ortopédica são agentes importantes de infeção[2], dados que vêm ao encontro do descrito neste estudo e para os quais não se estava, até onde temos conhecimento, desperto.

A capacidade de formar biofilmes é responsável pelo sucesso do *S. epidermidis* como agente de infeção[1] e é considerado o seu principal fator de virulência[3]. Esta capacidade alerta também para a possibilidade de facilmente ocorrer disseminação de isolados através de objectos, bem como para a possibilidade de instalação de biofilmes contendo MRSE em dispositivos médicos, como as próteses. A disseminação de *S. epidermidis* e MRSE por contacto direto, sendo os prestadores de cuidados de saúde os principais veículos, terá de ser tida, igualmente, em consideração, na abordagem da problemática das infeções por MRSE.

Políticas preventivas face a MRSE são necessárias, uma vez que estas estirpes são, também, capazes de acumular múltiplos determinantes de resistência e constituem uma vasta fonte de elementos SCC*mec* para bactérias mais virulentas, como MRSA[1]. Este facto torna-se ainda mais relevante quando se toma em consideração a possibilidade de ocorrência de biofilmes mistos, com estirpes de MRSE e MRSA[15].

TABELA 5: MICRORGANISMOS ISOLADOS NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO		
Microrganismo	N	%
MSSA*	6	15,4
MRSA**	1	2,6
*Staphylococcus epidermidis (não MRSE***)*	2	5,1
MRSE***	8	20,5
Staphylococcus haemolyticus	1	2,6
Staphylococcus hominis	1	2,6
Staphylococcus capitis	1	2,6
Enterococcus faecalis	1	2,6
Enterococcus faecium	1	2,6
Escherichia coli	3	7,7
Proteus mirabilis	4	10,3
Klebsiella pneumoniae	2	5,1
Enterobacter cloacae	1	2,6
Morganella morganii	3	7,7
Pseudomonas areruginosa	2	5,1
Providencia stuartii	1	2,6
Candida albicans	1	2,6

**MSSA: Staphylococcus aureus suscetível à meticilina.*

***MRSA: Staphylococcus aureus resistente à meticilina.*

****MRSE: Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina.*

Aquando da planificação de medidas preventivas de disseminação e infeção por MRSE deverá ter-se em conta que as infeções por MRSE estão, como já foi referido, associadas à presença de dispositivos médicos como cateteres e próteses[2]. A sua capacidade de formar biofilmes[1] e o facto de *S. epidermidis* serem microrganismos comensais da pele[3], levanta a possibilidade da transmissão por fómites, por dispositivos médicos, pelos prestadores de cuidados e mesmo contaminação cruzada entre utentes.

Estes resultados demonstram relevância para o conhecimento da realidade do HP, permitindo a orientação de medidas para a prevenção de infeções por agentes que, na atualidade, apresentam elevada prevalência.

/ Bibliografia

1 - Rolo J, de Lencastre H, Miragaia M. Strategies of adaptation of *Staphylococcus epidermidis* to hospital and community: amplification and diversification of *SCCmec*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012. (67), 1333-1341.

2 - Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Medical Weekly* 2005; *135*, 243-251.

3 - Ferreira W, Sousa J. *Microbiologia*. Vol. 2: Lidel; 2000.

4 - Miragaia M, Couto I, Pereira S, Kristinsson K, Westh H, Jarlov J, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; *40*(2), 430-438.

5 - IWG-SCC. Classification of *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (*SCCmec*): guidance for reporting novel *SCCmec* elements. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; *53*(12): 4961-4967.

6 - Matsuhashi M, Song M, Ishino F, Wachi M, Doi MI, Ubukata K, et al. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to β-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology* 1986; *167*(3), 975-980.

7 - Stevens D, Bisno A, Chambers H, Everett E, Dellinger P, Goldstein E, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005; *41*, 1373-1406.

8 - Wisplinghoff H, Rosato A, Enright M, Noto M, Craig W, Archer G. Related clones containing *SCCmec* type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; *47*(11), 3574-3579.

9 - Miragaia M, Carriço J, Thomas J, Couto I, Enright M, de Lencastre H. Comparison of molecular typing methods for characterization of *Staphylococcus epidermidis*: proposal for clone definition. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; *46*(1), 118-129.

10 - Hanssen A, Sollid J. Multiple *staphylococcal cassette chromosomes* and allelic variants of *cassette chromosome recombinases* in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *staphylococci* from Norway. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; *51*(5): 1671-1677.

11 - Kelly S, Collins J, Maguire M, Gowing C, Flanagan M, Donnelly M, Murphy P. An outbreak of colonization with linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive therapy unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; *61*, 901-907.

12 - Klingenberg C, Ronnestad A, Anderson A, Abrahamsen T, Zorman J, Villaruz, et al. Persistent strains of coagulase-negative *staphylococci* in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clinical Microbiology and Infecion* 2007; *13*, 1100-1111.

13 - Jamaluddin T, Kuwahara-Arai K, Hisata K, Terasawa M, Cui L, Baba, et al. Extreme genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains disseminated among healthy Japanese children. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; *46*(11), 3778-3783.

14 - Mohanty S, Kay P. Infetion in total joint replacements: why we screen MRSA when MRSE is the problem? *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2004; *86-B*(2), 266-268

15 - Stoodley P, Conti S, DeMeo P, Nistico L, Melton-Kreft R, Johnson S, et al. Characterization of a mixed MRSA/MRSE biofilm in an explanted total ankle arthroplasty. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2011; *62*(1), 66-74.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Infecção e anticorpos antifosfolipídicos

A propósito de dois casos clínicos

Infeccion and antiphospholipid antibodies

About two clinical cases

/ M. Eulálio[1] / A. Santos[2] / R. Santos[3] / A. Carvalho[4]

[1] Interna de Medicina Interna;
[2] Assistente Graduado de Medicina Interna;
[3] Professor associado com agregação da FMUC e assistente graduado sénior de Medicina Interna;
[4] Professor associado com agregação da FMUC e Director do Serviço de Medicina Interna A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

Serviço de Medicina Interna A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Director: Professor Doutor Armando Carvalho

Correspondência:
Margarida Eulálio
Morada: Rua Bartolomeu Dias, Nº93, R/Ch esquerdo, 3080-046 Figueira da Foz
Telemóvel: 910 734 555
Email: meulalio@hotmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
05/02/2014
Artigo aceite para publicação em
30/05/2014

/ Resumo

Os anticorpos antifosfolipídicos (aFL) são responsáveis por alterações da coagulação e a sua origem não se encontra completamente esclarecida.
Estão descritas associações entre múltiplas infecções e o aparecimento destes anticorpos, condicionando quer o desenvolvimento de Síndrome Antifosfolipídica (SAF), quer apenas de fenómenos trombóticos transitórios. Contudo, a presença de aFL não está sempre associada a estados patológicos, podendo surgir em resposta à inflamação, desaparecendo em algumas semanas, sem evidência de eventos trombóticos. O anticoagulante lúpico, em particular, é frequentemente identificado em indivíduos assintomáticos com aPTT prolongado e tempo de protrombina normal.
Descrevem-se dois doentes que se apresentaram com clínica de infecção, elevação dos parâmetros inflamatórios e prolongamento do aPTT. O estudo etiológico evidenciou serologia positiva para Adenovírus num dos casos e para Mycoplasma pneumoniae no outro. Em ambos foi identificada a presença transitória de aFL, houve normalização da coagulação ao fim de algumas semanas e não se registaram eventos trombóticos.

Palavras-Chave: anticoagulante lúpico, anticorpos antifosfolipídicos, síndrome antifosfolipídico.

/ Abstract

Antiphospholipid antibodies (aPL) are responsible for clotting disorders, although its origin is not fully understood.
Associations between multiple infection and the appearance of these antibodies have been described, leading either to the development of antiphospholipid syndrome (APS) or just to transient thrombotic phenomena. However, the presence of APL is not always associated with pathological conditions, and it may also occur in response to inflammation and disappear within several weeks without evidence of thrombotic events. The lupus anticoagulant, in particular, is often identified in asymptomatic individuals with prolonged aPTT and normal prothrombin time.
We describe two clinical cases of patients who presented with clinical signs of infection, elevated inflammatory parameters and prolonged aPTT. The etiological

study showed seropositivity for Adenovirus in one of the cases and for Mycoplasma pneumoniae in the other. In both cases the transient presence of aPL was identified, there was normalization of coagulation after a few weeks and there were no thrombotic events.

Key words: *lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome.*

/ Introdução

Os anticorpos antifosfolipídicos (aFL) são dirigidos contra epitopos de proteínas do plasma, revelados ou gerados pela ligação destas aos fosfolípidos[1]. Estes anticorpos são responsáveis por alterações da coagulação e a sua origem não se encontra completamente esclarecida. A sua presença pode ser demonstrada directamente por ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), no caso dos anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína-I, ou por testes de coagulação que demonstram os seus efeitos sobre os factores dependentes de fosfolipídicos na cascata da coagulação, como no anticoagulante lúpico[2].

Associada à presença dos aFL, muitas vezes surge a síndrome antifosfolipídica (SAF), que é autoimune, multissistémica, caracterizada por hipercoagulabilidade com episódios recorrentes de trombose arterial ou venosa ou abortos de repetição, na presença persistente de aFL circulantes. O diagnóstico de SAF baseia-se na presença de critérios clínicos e laboratoriais, sendo necessária a presença de, pelo menos, um critério clínico e um critério laboratorial (tabela I)[3]. A SAF pode ser primária, quando surge isoladamente, ou secundária quando ocorre associada a doenças do tecido conjuntivo, mais frequentemente o lúpus eritematoso sistémico[4].

TABELA 1

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
Trombose Vascular	1 ou mais episódios objectivados de trombose vascular
Morbilidade na Gravidez	1 ou mais mortes não explicadas de fetos morfologicamente normais durante ou após a 10.ª semana de gestação
	1 ou mais nascimentos prematuros de recém-nascidos morfologicamente normais durante ou antes da 34.ª semana de gestação devido a 1) eclampsia ou pré-eclampsia severa, ou 2) insuficiência placentária severa
	3 ou mais abortos espontâneos consecutivos não explicados antes da 10.ª semana de gestação, tendo sido excluídas alterações anatómicas e hormonais maternas e alterações cromossómicas
CRITÉRIOS LABORATORIAIS	
Anticoagulante lúpico	Presença de anticoagulante lúpico no plasma, em pelo menos 2 ocasiões, separadas no mínimo por 12 semanas, detectado segundo as orientações da *International Society on Thrombosis and Haemostasis*
Anticorpos anticardiolipina	Presença de anticorpos anticardiolipina IgG/IgM no plasma/soro, com um título médio/alto (IgG/IgM >40 ou percentil 99), em pelo menos 2 ocasiões separadas no mínimo por 12 semanas, medido por métodos de ELISA standardizados
Anticorpos anti-β2-glicoproteína-I	Presença de anticorpos anti-β2-glicoproteína-I IgG/IgM no plasma/soro (> percentil 99), em pelo menos 2 ocasiões separadas no mínimo por 12 semanas, medido por métodos de ELISA standardizados

Critérios de diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídica (pelo menos 1 critério clínico e 1 critério laboratorial) [3]

Contudo, estes anticorpos também podem surgir associados a fenómenos trombóticos transitórios, ou ser identificados em indivíduos assintomáticos.

Apresentamos dois casos clínicos, de doentes que se apresentaram com clínica de infecção, elevação dos parâmetros inflamatórios e prolongamento do aPTT. O estudo etiológico revelou serologia positiva para *Adenovírus* num dos casos e para *Mycoplasma pneumoniae* no outro, e em ambos foi identificada a presença de aFL. Nos dois casos verificou-se a normalização da coagulação após algumas semanas e não se registaram eventos trombóticos.

/ CASO CLÍNICO 1

Homem de 36 anos, com febre, poliartralgias, olho vermelho e dor ocular, com 10 dias de evolução. Referia início do quadro clínico com febre alta (39-40ºC), mialgias e odinofagia. Foi medicado com amoxicilina/ácido clavulânico, azitromicina e acetilsalicilato de lisina, com persistência da febre. Uns dias mais tarde, houve surgimento de olho vermelho com dor ocular e de poliartralgias de ritmo misto, envolvendo inicialmente o punho direito, que nas 24 horas seguintes se estenderam para o punho contralateral, joelhos e tibiotársica esquerdos. No que respeita ao contexto epidemiológico, referia filha de 2 anos com "virose" 2 semanas antes. Dos antecedentes, salientavam-se história de úlcera duodenal aos 21 anos, tabagismo crónico activo e uma irmã com esclerodermia. Apresentava bom estado geral, orofaringe com ligeira hiperémia e observação oftalmológica compatível com conjuntivite. O restante exame objectivo, incluindo o reumatológico, não apresentava alterações. Analiticamente evidenciava: hemograma sem alterações; VS – 35 mm/h; aPTT – >150 seg. (controlo: 28,0 seg.); tempo de protrombina normal; PCR – 6,85 mg/dL; função renal e enzimologia hepática sem alterações. Iniciou terapêutica com enoxaparina, diclofenac, doxiciclina e ainda um colírio de ofloxacina. Por apresentar prolongamento do aPTT foi pesquisada a presença do anticoagulante lúpico, que foi positiva (título de 3,66). O restante estudo complementar mostrou: presença de ANAs com padrão granular fino denso (+), sem outras alterações da autoimunidade, nomeadamente anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína-I negativos; complemento normal; serologia para *Adenovírus* positiva (anticorpos IgG- fixação de complemento > 640); restantes serologias e hemoculturas negativas.

Apresentou resolução progressiva das queixas álgicas, mantendo-se apirético após o primeiro dia de terapêutica. Analiticamente, verificou-se decréscimo gradual do valor da PCR e concomitante encurtamento do aPTT. Teve alta ao 12.º dia de internamento, estando assintomático, mas com olho vermelho que persistiu durante cerca de um mês, com PCR – 0,4 mg/dL e aPTT – 82,0 seg. Quatro semanas após a alta, não tinha alterações clínicas, o aPTT era de 41,5 seg. e o anticoagulante lúpico ainda estava presente, com um título de 1,67. Às 10 semanas, mantinha-se assintomático, sem alterações da coagulação (aPTT 26,9 seg.) e anticoagulante lúpico negativo.

/ CASO CLÍNICO 2

Homem de 45 anos, com febre (39-40ºC), associada a cefaleias, cervicalgia, astenia e anorexia, com 5 dias de evolução. Negava queixas do foro respiratório, urinário e gastrointestinal. Trabalhava em viveiros de plantas e como antecedentes pessoais salientavam-se hipercolesterolémia e hábitos alcoólicos marcados (>100 g álcool/dia). Ao exame objectivo, apresentava-se febril (temperatura axilar 39,5ºC), com orofaringe hiperemiada e desconforto à palpação da região epigástrica, sem outras alterações abdominais e do restante exame. Analiticamente evidenciava: hemograma normal; aPTT – 38,4 seg. (controlo: 27,0 seg.); tempo de protrombina normal; sódio – 127 mmol/L; osmolalidade – 256 mosm/Kg; albuminemia – 3,7 g/dL; AST – 140 U/L; ALT – 153 U/L; GGT – 131 U/L; fosfatase alcalina sérica – 150 U/L; bilirrubinemia total – 0,9 mg/dL; CK – 696 U/L; LDH – 1088 U/L; PCR – 17,5 mg/dL; colesterol total – 204 mg/dL; triglicéridemia – 545 mg/dL; amilasémia normal e amilasúria – 2209 U/L; teste rápido de urina sem alterações; radiografia simples do tórax com áreas de consolidação e atelectasias laminares em ambas as bases e ecografia abdominal com fígado esteatósico, sem outras alterações. Foi internado e iniciou antibioterapia empírica com piperacilina/tazobactam. Ao 4.º dia de internamento mantinha febre alta e evidenciou subida dos parâmetros inflamatórios e agravamento das provas hepáticas (AST – 357 U/L; ALT – 300 U/L; GGT – 125 U/L; fosfatase alcalina sérica – 300 U/L; bilirrubinemia total – 3,8 mg/dL; bilirrubinemia directa – 2,2 mg/dL; albuminemia – 2,9 g/dL), pelo que a antibioterapia foi alterada para imipenem. Verificou-se boa resposta, mantendo-se apirético após 24 horas, com progressiva descida da PCR. Manteve aPTT persistentemente aumentado (valor máximo de 150,3 seg.), pelo que foi pesquisado o anticoagulante lúpico, que foi positivo. O restante estudo complementar mostrou ainda: anticorpos anticardiolipina positivos IgG (>120 U/mL) e IgM (>80 U/mL); anti-β2-glicoproteína-I e ANAs negativos; doseamentos dos factores de coagulação normais; proteinograma electroforético normal; IgM aumentada (4,01 g/L); Serologia para *Mycoplasma pneumoniae* (ELISA) positiva (IgM – 34,5 Unidades, IgG – 11,3 Unidades; valor de referência: negativo se < 9,0 Unidades) e restantes serologias e culturas negativas. Realizou ainda: TC toracoabdominal, que mostrou fenómenos de consolidação com broncograma aéreo em ambas as bases e ligeiro derrame pleural esquerdo, hepatomegalia homogénea à custa do lobo esquerdo, esplenomegalia homogénea de 15 cm e pâncreas sem alterações. Teve alta ao 15.º dia de internamento, assintomático, com aPTT de 74,1 seg. e PCR de 4,27 mg/dL, com indicação de manter dieta hipolipídica e abstinência alcoólica, medicado com ácido acetilsalicílico 100mg/dia. Manteve o seguimento em consulta externa. Quinze dias depois permanecia

assintomático, sem alterações analíticas, à excepção do prolongamento do aPTT (62,5 seg.) e serologia para *Mycoplasma pneumoniae* ainda positiva (IgM – 23,9 unidades, IgG – 13,1 Unidades). Três meses depois mantinha aPTT prolongado (36,3 seg.), anticoagulante lúpico positivo e anticorpos anticardiolipina com IgM negativo e IgG positivo (33 U/mL). Após um ano os anticorpos anticardiolipina eram negativos, mantendo prolongamento do aPTT (35,0 seg.) e anticoagulante lúpico positivo e aos 2 anos a pesquisa do anticoagulante lúpico ainda era positiva. O doente perdeu o seguimento em consulta (faltou) e 3 anos depois reentrou no hospital no contexto de um acidente de viação, apresentado aPTT normal e sem história de quaisquer fenómenos trombóticos nos últimos anos.

/ Discussão

Os factores que estão na origem da produção dos aFL permanecem desconhecidos, mas tem-se vindo a verificar evidência crescente do papel de determinados agentes infecciosos na produção destes anticorpos.

Tradicionalmente, os aFL induzidos por uma infecção eram considerados fenómenos transitórios, não associados a clínica de SAF. Contudo, o rastreio de uma possível infecção deve ser considerado em doentes com SAF, sabendo-se que têm sido descritos eventos trombóticos no contexto de infecção e em particular a associação com formas agressivas de SAF, denominado SAF catastrófico, desempenhando a infecção um papel desencadeante[5]. Os agentes infecciosos mais frequentemente associados a esta síndrome incluem o Parvovírus B19, citomegalovírus, vírus varicella zoster, vírus da imunodeficiência humana, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, bactérias Gram-negativas e *Mycoplasma pneumoniae*[2]. Estão também descritos casos isolados de infecções virais (vírus da hepatite C, vírus Epstein-Barr e vírus varicella zoster) com evidência transitória de aFL associados a complicações trombóticas[6].

No entanto, a presença de anticorpos antifosfolipídicos nem sempre está associada a estados patológicos[7], tal como aconteceu nos nossos dois casos. O anticoagulante lúpico está presente em 1 a 2% da população geral, sendo frequentemente identificado em indivíduos assintomáticos com aPTT prolongado e tempo de protrombina normal. Na maioria destes casos, a sua presença é transitória, surgindo em resposta à inflamação e desaparecendo em cerca de 6 a 8 semanas, não estando associada a complicações trombóticas[1]. Dois dos agentes infecciosos associados ao aparecimento do anticoagulante lúpico, assim como de outros anticorpos antifosfolipídicos, são o *Adenovírus* e o *Mycoplasma pneumoniae*[8].

Existem poucos estudos prospectivos com avaliação seriada dos aFL em doentes com infecção, não sendo bem conhecida a duração da sua presença após a fase aguda. A maioria dos aFL encontrados em contexto de infecção difere imunologicamente dos encontrados em doentes com doenças autoimunes, não requerendo a presença de um cofactor, como a β2-glicoproteína, para a ligação às proteínas plasmáticas. Contudo, a distinção entre aFL "autoimunes" e "pós-infecciosos" com base na presença de um cofactor não é absoluta.

Para além das infecções, estão ainda descritas associações entre o desenvolvimento de aFL e a presença de neoplasias[4,6] ou a toma de determinadas drogas, como cocaína, ou de fármacos como a cloropromazina, a fenitoína e a amoxicilina[6].

Nos nossos casos, os doentes apresentaram prolongamento do aPTT, com anticoagulante lúpico positivo, e no caso com infecção por *Mycoplasma pneumoniae* os anticorpos anticardiolipina eram também positivos. Em ambos verificou-se a presença transitória de aFL e não houve ocorrência de fenómenos trombóticos. No primeiro caso, a toma recente de amoxicilina poderá ter tido um papel adjuvante para o desenvolvimento do anticoagulante lúpico.

Com a apresentação destes dois casos, pretende-se alertar para a possibilidade do aparecimento de anticorpos antifosfolipídicos em diversos contextos, nomeadamente na infecção, muitas vezes sem repercussão clínica, como nos casos apresentados, contudo em outros, associado a situações potencialmente graves, como a síndrome antifosfolipídica.

/ Bibliografia

1 - Fritsma GA. Evaluation of prolonged APTT: the use of laboratory mixing studies. *Clinical Hemostasis Review.* 2003;17:1-6.

2 - Bermas BL, Schur P. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *UpToDate®.* (acesso em 1 de Agosto de 2013 em http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-the antiphospholipid-syndrome).

3 - Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid symdrome (APS). *J Thromb Haemost. 2006*; 4:295-306.

4 - Sène D, Piette J, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmunity Reviews.* 2008; 7: 272-277.

5 - *Avcin T, Toplak N.* Antiphospholipid Antibodies in Response to Infection. *Current Rheumatology Reports.* 2007;9:212-218.

6 - Dlott JS, Roubey RAS. Drug-Induced Lupus Anticoagulants and Antiphospholipid Antibodies, *Curr Rheumatol Rep. 2012*;14:71–78.

7 - Witmer CM, Steenhoff AP, Shah SS, Raffini LJ. *Mycoplasma pneumoniae*, Splenic Infarct, and Transient Antiphospholipid Antibodies: A New Association?, *Pediatrics.* 2007;119:292-296.

8 - Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:388-393.

IN MEMORIAM

Dr. Rui Almeida Côrte-Real



/ Dr. Rui Almeida Côrte-Real

O Dr. Rui Côrte-Real faleceu no dia 28 de Julho de 2014, em Coimbra, após prolongada doença.

O Dr. Rui Côrte-Real foi um dos mais ilustres infecciologistas portugueses, percursor da escola de Coimbra, onde exerceu funções de grande mérito no Serviço de Doenças Infecciosas do antigo Hospital Universitário, agora Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Com os seus atributos de humanista e de médico com grande sensibilidade clínica contribuiu para a formação das gerações de Infecciologistas que agora ocupam cargos de grande relevância em diversos Serviços e Instituições do país.

Chefe de Serviço de Infecciologia, exerceu as mais altas responsabilidades na Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica e no Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas da Ordem dos Médicos. Durante longos anos dedicou grande parte da sua actividade ao ensino pré e pós-graduado na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Colaborador assíduo da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, integrava o seu Conselho Científico e deve-se à sua persistência e entusiasmo a publicação de inúmeros artigos que enriquecem o acervo desta revista.

A Infecciologia portuguesa ficou mais pobre e Coimbra perdeu um dos seus cidadãos mais eméritos.

Não o esqueceremos.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ VI Encontro Nacional da Clínica de Ambulatório VIH /Hospitais de Dia
Data: 9 e 10 de Outubro de 2014
Centro de Congressos do Porto Palácio Hotel Porto
www.6encontro-clinicadeambulatorio-vih.com

/ X Congresso Nacional sobre SIDA e XII Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Data: 30 de Novembro a 3 de Dezembro de 2014
Universidade Católica Portuguesa
Lisboa

/ VI Congresso Pandemias na Era da Globalização
/ IV Simpósio Nacional de Medicina do Viajante
Data: 28 a 30 de Maio de 2015
Hotel Vila Galé
Coimbra
www.pandemias2015.com

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 4th World Congress on Virology
October 6th to 8th, Texas, San Antonio, USA
Email: virology2014@omicsonline.net
http://virology2014.conferenceseries.net/

/ 2014 Viral Hepatitis Congress
October 9th to 11th, 2014
Frankfurt, Germany
http://www.viral-hep.org/

/ 63rd Annual American Society of Tropical Medicine & Hygiene (ASTMH) Meeting
November 2-6, 2014
Sheraton New Orleans
New Orleans, LA USA
http://www.astmh.org/Home.htm

/ HIV Drug Therapy
Glasgow, 2-6 November 2014
Glasgow, UK
hivglasgow@kp360group.com
http://hivglasgow.org/

/ The Liver Meeting 2014 - American Association for the Study of Liver Diseases 65th Annual Meeting 2014
November 7-11, 2014
Boston , United States
http://www.aasld.org/livermeeting/Pages/default.aspx

/ CROI 2015
Seattle, WA, USA
February 23 to 26, 2015

/ 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2015)
25 April 2015 - 28 April, 2015
Copenhagen, Denmark
http://2014.eccmid.org/eccmid_2015/#c11979

/ The 15th European AIDS Conference
October 21 - 24, 2015
Barcelona, Spain
http://www.eacs-conference2015.com/

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

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

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** 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 originais deverão ser enviados para a morada acima referenciada, dirigidas ao Conselho Redactorial da **RPDI**.
Os Artigos Originais 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**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os originais, escritos em português ou em inglês, devem ser enviados em suporte informático, acompanhados de duas cópias impressas.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor, sempre que possível, remeter-nos as mesmas em papel fotográfico ou slide para posterior digitalização e tratamento.

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(s) autor(es), 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 ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar 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, 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 dactilografadas a dois espaços em folhas separadas 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. Fotografias
Todas as fotografias deverão ser enviadas em papel ou slide ou digitalizadas em alta resolução (não enviar fotografias em suporte informático digitalizadas em baixa resolução).

7. Quadros e Gráficos
Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografadas a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto e com um título informativo na parte superior. 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

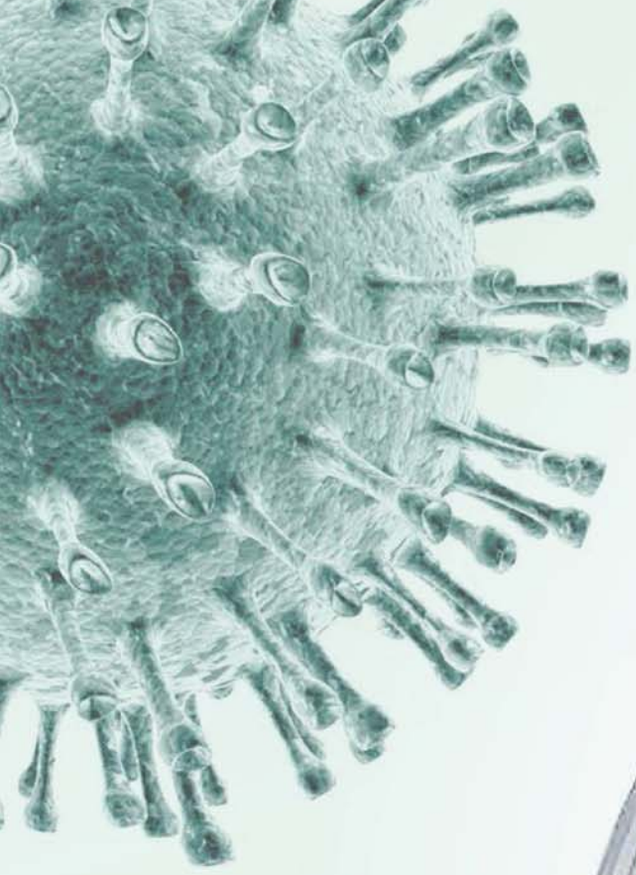
Confirmo que todos os pontos desta *checklist* foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correcção de todas as informações prestadas.

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)

Informações, consulta do programa científico e entrega de resumos em:
www.congresso2014-apecs-spdimc.com





CONGRESSO NACIONAL

VIH, DOENÇAS INFECIOSAS e MICROBIOLOGIA CLÍNICA

X Congresso Nacional de VIH / SIDA
XII Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica

LISBOA
1 a **3 Dezembro** 2014
Universidade Católica Portuguesa

Curso Pré-Congresso | 30 de Novembro
Infeção e Viagens: Riscos e Desafios

Organização

APECS
Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA

SPDIMC
SOCIEDADE PORTUGUESA DE DOENÇAS INFECCIOSAS

Secretariado

eurocongressos
E-mail: meet@eurocongressos.pt

GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Mais esperança e qualidade de vida, inovando na terapêutica

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

Criando os padrões do futuro

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

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

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

Em parceria com a comunidade

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

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



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

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

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

000/PT/13-03/IN/1046