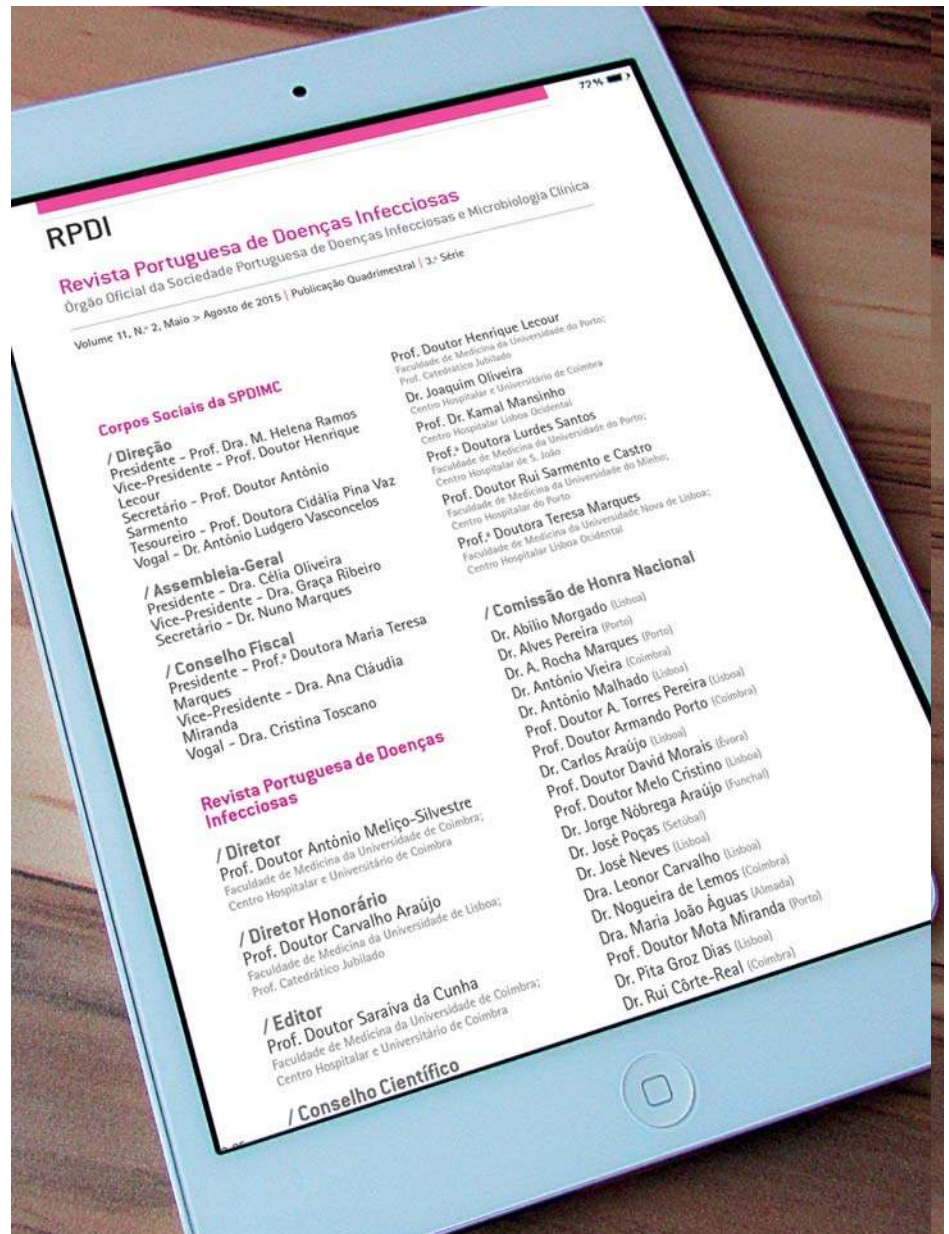


Último número em papel

A partir de agora a RPDI estará disponível apenas on-line em <http://spdinc.org/revista/>

- /003 Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA): os dois primeiros anos
- /008 Neurosífilis precoce sintomática em doentes com infeção por VIH – revisão de uma série de 7 casos
- /014 Artrite meningocócica primária na criança
- /017 Infeção gonocócica disseminada – Um quadro clínico a relembrar
- /021 Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica apresentando-se como tiroidite por *Mycobacterium avium complex*
- /025 Tuberculose disseminada com envolvimento da suprarrenal: a propósito de um caso clínico
- /030 Vacina BCG em Portugal: dois casos de BCGite resistente à Isoniazida e Pirazinamida



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

/ Diretor

Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação

Bruno Maurício

/ 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 nº8/99 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 Índice das Revistas Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direção

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

/ Diretor

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

/ Diretor Honorário

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

/ Editor

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

/ Conselho Científico

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

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

Prof.ª 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.ª 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 Jubilado

Dr. Joaquim Oliveira
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Prof. Dr. Kamal Mansinho
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

Prof.ª 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.ª 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 Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional

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

02/RPDI

maio > agosto de 2015 / Vol. 11 > N.º 2



PERSPETIVAS / PERSPECTIVES

- 045** Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA): os dois primeiros anos
/ José-Artur Paiva / Maria Goreti Silva / Paulo André Fernandes / José Alexandre Diniz / Francisco George

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

- 050** Neurosífilis precoce sintomática em doentes com infeção por VIH – revisão de uma série de 7 casos
D. Póvoas / M. J. Manata / M. C. Catarino / F. Correia / J. Machado / F. Maltez / Z. Vesza

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 056** Artrite meningocócica primária na criança
/ R. Machado / C. Gouveia / S. Ramos / D. Tavares
- 059** Infeção gonocócica disseminada – Um quadro clínico a relembrar
/ Rita Nortadas / Bruno Serrano / Sílvia Pereira / José Barata
- 063** Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica apresentando-se como tiroidite por *Mycobacterium avium complex*
/ D. Póvoas / J. Machado / F. Maltez / L. Matos
- 067** Tuberculose disseminada com envolvimento da suprarrenal: a propósito de um caso clínico
/ B. Flor de Lima / V. Bernardino / S. Cardoso / R. Rangel / M. J. Manata / F. Correia / F. Maltez
- 072** Vacina BCG em Portugal: dois casos de BCGite resistente à Isoniazida e Pirazinamida
/ H. Peres / H. Choon / M. Pinto / R. Barros

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

- 077** O diagnóstico de infeção do trato urinário
/ F. Guimarães
- 079** Resposta dos Autores
- 080** Agenda / Notebook
- 081** Fórum
- 082** Checklist

Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA): os dois primeiros anos

/ José-Artur Paiva / Maria Goreti Silva
/ Paulo André Fernandes / José Alexandre
Diniz / Francisco George

Direção-Geral da Saúde

/ Introdução

Menos de 100 anos. São necessários 13 anos mais para atingir o centenário da descoberta do primeiro antibiótico. Oitenta e sete anos em que o antibiótico contribuiu significativamente para aumentar a esperança média de vida, para reduzir a mortalidade neonatal e para permitir a utilização de terapêuticas ou procedimentos "salvadoras de vida", como quimioterapia, imunossupressão e cirurgia de transplantação. Oitenta e sete anos, igualmente, em que o seu uso pouco prudente, e por vezes abusivo, determinou a emergência e seleção de microrganismos resistentes a um ou múltiplos antibióticos a que normalmente seriam suscetíveis. A resolução do problema de deficiente acesso a terapêutica antibiótica em múltiplas áreas do "terceiro mundo" poderá ainda exacerbar este problema mundial de saúde pública: os antibióticos estão em risco de perder eficácia.

Sendo a resistência a antimicrobianos um problema à escala mundial, alguns países apresentam taxas claramente mais elevadas e em algumas instituições, sobretudo as relacionadas com terapêuticas mais diferenciadas e doentes mais graves e críticos, é preocupante a crescente taxa de microrganismos com resistência extensiva e até pan-resistência^{1, 2, 3}. Mesmo em países com menores taxas de resistência, 5-10% dos doentes hospitalizados são portadores de *Enterobacteriaceae* produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL)⁴.

Tem, de facto, aumentado o número de diferentes mecanismos pelos quais um microrganismo pode ficar resistente a um determinado antibiótico: a variedade de genes de resistência aumenta, o número de clones com resistência dentro de uma espécie aumenta e o número de espécies diferentes com genes de resistência aumenta, também. Como tal, o processo de desenvolvimento de resistências acelerou, criando condições para transmissão, disseminação e infeção⁵.

/ A situação em 2012: antes da criação do PPCIRA

Em 2012, a situação da resistência antimicrobiana e da infeção associada a cuidados de saúde em Portugal foi, justificadamente, considerada particularmente preocupante, de tal forma que foi criado, em fevereiro de 2013, um novo programa de saúde nacional, resultante da fusão do Programa Nacional de Controlo de Infeção e do Programa Nacional de Prevenção de Resistência Antimicrobiana, com caráter de programa de saúde

prioritário – o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA)⁶.

De facto, em 2012, Portugal era o país europeu com mais elevado consumo hospitalar de carbapenemes (0,14 DDD por mil habitantes por dia e 2,9% do consumo global de antibióticos sistémicos em hospitais portugueses) e de vancomicina e apresentava consumo de quinolonas em ambulatório claramente superior à média europeia (2,6 contra 1,8 DDD por 1000 habitantes por dia). O *Staphylococcus aureus* mostrava tendência sustentadamente crescente de resistência à metilicina, de 31,9% em 2001 para 54,6% em 2011; a taxa de resistência a carbapenemes e de resistência combinada na *Pseudomonas aeruginosa* aumentava de 16,1 para 20,4% e de 14,1 para 18,1%, respetivamente, entre 2010 e 2012; a resistência de *Acinetobacter* spp a carbapenemes atingia 79,2%, sendo predominante o fenótipo com resistência extensiva, isto é apenas suscetível à colistina; finalmente, crescia, como em toda a Europa, a taxa de *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL)².

Um inquérito de prevalência realizado a nível europeu em 2011/2012, em que Portugal participou, acrescentou a esta preocupação, mostrando prevalência de infeção hospitalar de 10,5%, contra 6,1% de média europeia, utilização de antimicrobianos em 45,3% dos doentes internados nesse dia, contra 35,8% na média europeia e taxas de resistência a carbapenemes de 84,5%, 27,5% e 6,7% em, respetivamente, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*⁷. A potencial dimensão da resistência a carbapenemes de um agente tão comum como *Klebsiella pneumoniae*, apenas três anos após o primeiro isolamento de uma *Klebsiella* produtora de carbapenemase KPC-3 num hospital português⁸ tornou mais sonoro o alerta já existente.

/ Visão e intervenções

O programa nacional exerce a sua cadeia de gestão vertical desde a Direção-Geral da Saúde (DGS)/Departamento de Qualidade na Saúde, através dos Grupos de Coordenação Regional do PPCIRA, nas Administrações Regionais de Saúde e nas Regiões Autónomas, até às unidades prestadoras de cuidados de saúde – hospitalares, de cuidados de saúde primários e de cuidados continuados – com os Grupos de Coordenação Local do PPCIRA. Esta cadeia de gestão foi definida pelo despacho 15423/2013⁹.

A visão que o PPCIRA desenvolveu para o problema está expressa na figura 1, tendo sido desenhadas três macro intervenções: Campanha Nacional de Precauções Básicas de Controlo de Infeção (CNPBCI), Programa de Apoio à Prescrição Antibiótica (PAPA) e Vigilância Epidemiológica (VE) de infeções associadas a cuidados de saúde, de consumo de antibióticos e de resistência a antimicrobianos.

A CNPBCI foi lançada em 5 de maio de 2014 e a adesão das

instituições foi muito significativa, atingindo 71% das instituições hospitalares, 47% dos cuidados de saúde primários e 48% das unidades de cuidados continuados, até junho de 2015. Após uma fase de criação de estrutura e de diagnóstico local e regional da situação, a campanha encontra-se agora em fase de implementação, durante todo o primeiro semestre de 2015, sob a liderança da Enf.^a Maria Goreti Silva. Foram publicadas as Normas de "Precauções básicas de controlo de infeção", de "Higiene das mãos" e de "Uso e gestão de luvas nas unidades de saúde".

O PAPA tem como objetivo promover o uso sensato dos antimicrobianos, anulando o seu uso desnecessário e melhorando a qualidade da prescrição no balanço entre eficácia na cura da infeção e redução de dano colateral⁹. No final de 2014, 40% dos hospitais portugueses tinham equipas de apoio à prescrição antibiótica em atividade, nomeadamente com o objetivo de reduzir o consumo de carbapenemes e de quinolonas, reduzir a duração da terapêutica antibiótica e promover a prática da de-escalação antibiótica. O diretor da PPCIRA exerce diretamente a liderança deste programa específico. Foram publicadas Normas de "Duração de terapêutica antibiótica" e de "Profilaxia antibiótica cirúrgica".

A VE foi também fortemente estimulada, nas suas três vertentes: VE de infeção associada a cuidados de saúde, de resistência antimicrobiana e de consumo de antibióticos. Logo, em fevereiro de 2013, foi publicada a Norma de VE de resistência a antimicrobianos (10), resultante de consenso entre PPCIRA/DGS e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), regulando o débito de informação entre os laboratórios de microbiologia e DGS/INSA e definindo "microrganismos problema" e "microrganismos alerta". Esta norma está, nesta altura, em revisão e vai ficar determinado que *Staphylococcus aureus* resistente a daptomicina ou a linezolid, *Enterococcus* spp resistente a linezolid, *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes e *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp resistentes a colistina são microrganismos alerta que devem ser relatados ao INSA e à DGS e enviados ao INSA, em menos de 96 horas. O número de laboratórios de microbiologia participantes nesta rede de vigilância passou de 22 (apenas públicos e hospitalares) em 2012 para 112 (públicos e privados, hospitalares e de ambulatório) em 2015. Aumentou o número de hospitais aderentes aos programas de vigilância epidemiológica de infeção hospitalar, nomeadamente o HELICS-UCI, o HELICS-Cirurgia, a Infeção Nosocomial da Corrente Sanguínea (INCS) e a Infeção em UCI neonatal. No final de 2014, 85% dos hospitais participavam em pelo menos um destes programas. Relativamente à vigilância do consumo de antimicrobianos, pela primeira vez, no final de 2014, foi enviado a cada um dos hospitais os seus consumos em cefalosporinas, quinolonas e carbapenemes, comparados com a média nacional. A liderança do processo VE foi exercida pela Dr.^a Elaine Pina até ao final do ano passado e desde fevereiro está entregue ao Dr. Paulo André Fernandes.

Durante estes dois anos foram realizados dois estudos de prevalência de infeção e de uso de antibióticos em unidades de cuidados continuados integrados^{11,12}, permitindo concluir uma elevada utilização de antibióticos com o intuito de tratar infeção urinária e infeção da pele e dos tecidos moles, nomeadamente úlceras. No nosso entendimento, é extremamente provável a existência de sobrediagnóstico destas infeções conducente a utilização excessiva de antibióticos.

Publicaram-se, ainda, Normas de "Prevenção de infeção do local cirúrgico", "Prevenção de infeção de ferida crónica" e de "Prevenção e diagnóstico de infeção por *Clostridium difficile*".

Foram realizados sete cursos de dois dias, um em cada uma das regiões de saúde (cinco Administrações Regionais de Saúde e duas Regiões Autónomas), para médicos e enfermeiros, com o objetivo de comunicar a estratégia, as intervenções e as normas do PPCIRA.

Conscientes de que o problema extravasa o sector da saúde humana, incluindo as áreas da veterinária, da agricultura e interessando o cidadão e a sociedade, foi promovida a criação da Aliança Intersectorial para a Preservação do Antibiótico (APAPA), com o objetivo de congregar ordens profissionais, grupos de investigação, instituições do estado ligadas ao tópico e representante do consumidor na batalha contra a perda de eficácia do antibiótico. Esta Aliança produziu um memorando¹³ e foi alavanca do desenvolvimento de um grupo de trabalho cooperativo para o bom uso do antibiótico, no sector veterinário (PANRUAA)¹⁴.

Finalmente, no Inverno de 2013/2014 lançamos uma campanha de sensibilização do cidadão para o uso sensato do antibiótico, sob o *slogan* geral "Antibióticos a mais, Saúde a menos"¹⁵, com expressão na televisão, em transportes públicos de quatro cidades, nas máquinas ATM e em alguns eventos, com mensagens que salientaram a evicção da autoprescrição, a ineficácia dos antibióticos em infeções víricas e a bondade da devolução dos comprimidos sobranes à farmácia.

/ Resultados

Nestes 28 meses, foram obtidos alguns resultados significativos.

O consumo global de antibióticos na comunidade diminuiu de 23,72 em 2011 para 20,22 DHD em 2014 (15%) e o consumo de quinolonas em ambulatório reduziu, no mesmo período de 2,91 para 2,11 (27%). O consumo global de antibióticos no hospital diminuiu, no mesmo período, sustentadamente, de 1,93 para 1,42 DHD (26%), tendo o consumo de carbapenemes e glicopeptídeos diminuído, no mesmo período, em 4 e 8%, respetivamente.

A taxa de resistência do *Staphylococcus aureus* à metilina, isolado em espécimes invasivos, diminuiu, após 10 anos de quase constante subida, de 54,6% em 2011 para 46,8% em 2013 (figura 2)², apresentando ligeiro aumento em 2014, para 47,4%. A taxa de *Acinetobacter* spp resistente a carbapenemes reduziu de 79,2

para 69,0% em igual período², diminuindo ainda mais em 2014, para 53,1%.

A densidade de incidência de bacteremia nosocomial a MRSA diminuiu de 0,17 para 0,15 por mil dias doente, entre 2012 e 2014. As infeções adquiridas em unidades de cuidados intensivos (UCI) de adultos, nomeadamente as pneumonias associadas à ventilação e as infeções relacionadas com cateter venoso central (CVC) têm vindo a diminuir entre 2009 e 2013 para valores de, respetivamente, 7,4 por mil dias de intubação e 1,3 por mil dias de CVC, assim como as sépsis por mil dias de exposição a CVC em UCI neonatais que diminuíram de 13,40 para 9,13 entre 2011 e 2013 (tabela 1). Relativamente às infeções de local cirúrgico, verifica-se também tendência decrescente entre 2011 e 2014: de 20,7 para 17,2% das cirurgias de cólon e reto, de 1,65 para 0,64% das cirurgias de prótese da anca e de 3,41 para 1,26% das cirurgias de prótese do joelho (tabela 2).

Vimos o nosso trabalho reconhecido no *EARS Net summary 2014 do European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC)*, onde se afirma¹⁶: "In 2013, the Program on prevention and control of infection and antimicrobial resistance (PPCIRA) was initiated, a collaborative structure supported by a legal framework. PPCIRA has initiated a wide range of campaigns and interventions targeting antibiotic stewardship, improved surveillance, and health care hygiene. Already results are seen among both antimicrobial consumption, health-care associated infections and antimicrobial resistance".

/ Conclusões

Assim, o PPCIRA definiu e implementou uma estratégia alicerçada em três vetores essenciais: a campanha de precauções básicas de controlo de infeção, o programa de apoio à prescrição antibiótica e o reforço da vigilância epidemiológica. Estes vetores exercem-se através de uma estrutura de gestão vertical do programa desde a DGS até aos Grupos de Coordenação Local do PPCIRA nas unidades prestadoras de cuidados, passando pelos Grupos de Coordenação Regional nas Administrações Regionais de Saúde e Regiões Autónomas, dinamizando uma estratégia motivacional de comunicação transversal de bons exemplos e casos de sucesso e de implementação de melhoria. Os resultados obtidos, no final destes dois anos, são francamente positivos e deverão ser consolidados de forma a percorrer o caminho restante que nos separa ainda dos países europeus com melhores resultados nesta área.

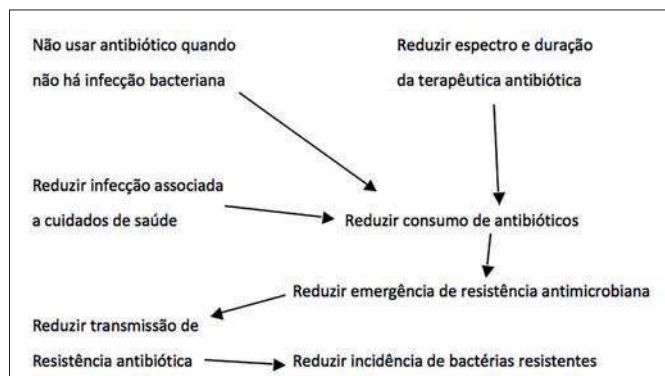


Figura 1 – Visão do PPCIRA

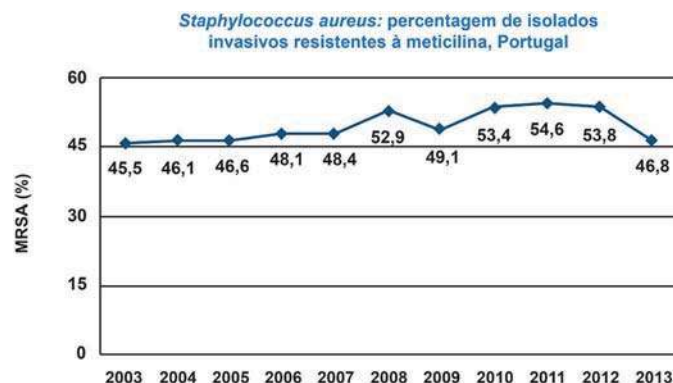


Figura 2 – Taxa de resistência à meticilina em Staphylococcus aureus isolado em hemoculturas e líquido cefalorraquidiano

Tabela 1 – Taxas de infeção hospitalar 2008-2014

	Bacteremia nosocomial por <i>Staph aureus</i> (por 1 000 dias doente)	Bacteremia nosocomial por MRSA (por 1 000 dias doente)	Infeção relacionada com CVC em UCI adultos (por 1 000 dias de CVC)	Pneumonia associada à intubação em UCI adultos (por 1 000 dias de intubação)	Sépsis associada a CVC em UCI neonatal (por 1 000 dias de CVC)
2008			2,1	11,2	10,08
2009			2,2	10,6	11,34
2010			1,4	8,7	11,29
2011			1,5	8,6	13,40
2012	0,27	0,17	1,0	8,7	11,46
2013	0,27	0,16	1,3	7,4	9,13
2014	0,27	0,15			

Tabela 2 – Taxas de infeção do local cirúrgico 2011-2013

	Colon & recto	Biliar	Prótese de anca	Prótese de joelho
2011	20,73 %	2,23 %	1,65 %	3,41 %
2012	23,68 %	2,23 %	1,47 %	2,32 %
2013	16,60 %	2,03 %	0,77 %	1,97 %
2014	17,20%	2,42%	0,64%	1,26%
Delta 2011-2014	Redução de 17%	Aumento de 9%	Redução de 61%	Redução de 63%

/ Bibliografia

1. WHO (2014) Antimicrobial resistance: global report on surveillance. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
2. ECDC (2013) The ECDC EARS-Net report 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268–281
4. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012; 38(11):1769–1778
5. Woodford N. Successful, multiresistant bacterial clones. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:233–234
6. Despacho nº 2902/2013 do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde. Diário da República, 2ª série – Nº 38 de 22 de Fevereiro de 2013
7. Point Prevalence Survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012, [acedido em http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/point-prevalence-survey/Pages/Point-prevalence-survey.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/point-prevalence-survey/Pages/Point-prevalence-survey.aspx)
8. Calisto F, Caneiras C, Cerqueira S, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar. *Rev Port Doenças Infecciosas* 2012, 8: 127–134
9. Despacho nº 15423/2013 do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde. Diário da República, 2ª série – Nº 229 de 26 de Novembro 2013
10. Norma da Direção Geral da Saúde Nº 004/2013 sobre Vigilância Epidemiológica de Resistências aos Antimicrobianos, de 21/02/2013, actualizada em 05/08/2013, [accedida em http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042013-de-21022013-atualizada-a-08082013.aspx](http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042013-de-21022013-atualizada-a-08082013.aspx)
11. Programa Nacional de Controlo de Infecção. Estudo Nacional de Prevalência de Infecção Associada aos Cuidados de Saúde e do Uso de Antibióticos em Unidades de Cuidados Continuados. 2012, [acedido em http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i019018.pdf](http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i019018.pdf)
12. Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e de Resistência aos Antimicrobianos. Relatório do Inquérito de Prevalência de Infecção e Uso de Antimicrobianos nas Unidades de Cuidados Continuados, HALT 2, [acedido em http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/inquerito-de-prevalencia-de-infecao-e-uso-de-antimicrobianos-nas-unidades-de-cuidados-continuados-2013-pdf.aspx](http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/inquerito-de-prevalencia-de-infecao-e-uso-de-antimicrobianos-nas-unidades-de-cuidados-continuados-2013-pdf.aspx)
13. Memorando da Aliança para a Preservação do Antibiótico (APAPA), [acedido em http://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dea2013-08-memorando-apapa.aspx](http://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dea2013-08-memorando-apapa.aspx)
14. Plano de Acção Nacional para a Redução do Uso de Antibióticos nos Animais (PANRUAA), [acedido em www.dg.vmin-agricultura.pt/xeov21/attachfileu.jsp?look_parentBoui=8747539&att_display=n&att_download=y](http://www.dg.vmin-agricultura.pt/xeov21/attachfileu.jsp?look_parentBoui=8747539&att_display=n&att_download=y)
15. Campanha do Antibiótico, [acedido em http://www.gis.pt/Geral/paginas.aspx?cod=109](http://www.gis.pt/Geral/paginas.aspx?cod=109)
16. EARS Net summary 2014 do European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC)

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Neurossífilis precoce sintomática em doentes com infeção por VIH – revisão de uma série de 7 casos

Symptomatic early neurosyphilis in HIV-infected patients – review of a case series of 7 cases

/ D. Póvoas¹ / Z. Vesza² / M. J. Manata¹
/ M. C. Catarino¹ / F. Correia¹ / J. Machado¹
/ F. Maltez¹

¹ Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital de Curry Cabral

² Serviço de Medicina Interna, Hospital de São José

Patrocínios:

Este trabalho foi realizado sem o patrocínio de qualquer entidade

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse que possam envolver este manuscrito

Correspondência:

Diana Póvoas

Interna do Internato Complementar de Infeciologia

Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital de Curry Cabral

Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Rua da Beneficência, 8

1069-166 Lisboa

Telef: [351] 21 792 42 80

Fax: [351] 21 792 42 81

email: d.povoas@gmail.com

Artigo recebido em

02/02/2015

Artigo aceite para publicação em

09/04/2015

/ Resumo

Introdução: A epidemia por VIH/Sida fez ressurgir globalmente a sífilis a partir dos anos 80. A neurossífilis precoce sintomática é uma forma rara de sífilis que reapareceu associada à infeção VIH/SIDA.

Objetivos e Métodos: Caracterizar os casos de neurossífilis precoce sintomática em doentes infetados por VIH-1 internados numa enfermaria de doenças infecciosas no período de 2007-2013.

Resultados: Foram selecionados sete doentes do sexo masculino com idades entre 26-46 anos. Os sintomas e sinais mais frequentes foram alterações oculares, confusão mental, cefaleias, crise convulsiva e hemiparésia. Em todos o VDRL do LCR foi reativo e o título do VDRL sérico superior a 1/64. Dois doentes apresentavam sífilis secundária.

A duração média da infeção por VIH-1 foi de 4,7 anos. Em todos a contagem de linfócitos TCD4+ era inferior a 500 células/ μ L; dois estavam sob terapêutica antirretrovírica. O tratamento foi com penicilina G 24000000 unidades/dia EV (média 14 dias), com recuperação total na maioria dos casos.

Conclusões: Nesta pequena série a maioria dos doentes teve evolução favorável, o que vem confirmar, aliás de acordo com a literatura mais recente, que a infeção por VIH não parece estar associada a um curso mais agressivo de neurossífilis precoce.

Palavras-chave: sífilis, neurossífilis, VIH

/ Abstract

Introduction: Symptomatic early neurosyphilis is a rare form of syphilis that has reappeared in association with HIV/AIDS infection. This epidemic led to the global reappearance of syphilis since the 80's.

Objectives and Methods: to characterize the cases of symptomatic early neurosyphilis in HIV-1 patients admitted to an Infectious Diseases Unit between 2007-2013.

Results: Seven male patients were selected (26-46 years of age). The most common symptoms were visual complaints, mental state change, hemiparesia, seizures and headache. All had reactive liquor VDRL and blood VRDL greater than

1/64. Two patients had secondary syphilis.

The average duration of HIV infection was 4.7 years. All had CD4+T cell count inferior to 500 cells/ μ L; 2 were being treated with antiretroviral therapy. The treatment was done with penicillin G 24000000 units/day iv (average 14 days), with full recovery in most cases.

Conclusions: In this small case series the favourable clinical outcome seen in most patients, along with recent evidence, suggests that HIV infection doesn't seem to be related to a more aggressive neurosyphilis outcome.

Keywords: syphilis, neurosyphilis, HIV

/ Introdução

A epidemia por VIH/SIDA está fortemente associada ao ressurgimento da sífilis a partir dos anos 80, depois do seu declínio desde a introdução do tratamento com penicilina. No mundo ocidental tem-se verificado desde 1997 um aumento no número de casos de sífilis, particularmente em homens que têm sexo com homens (HSH) e infeção por VIH concomitante².

A neurosífilis precoce sintomática é uma manifestação rara da sífilis, mais frequentemente associada à infeção VIH; ocorre geralmente dentro de semanas até menos de um ano após a infeção primária e pode coexistir com sífilis primária e secundária. As suas manifestações principais incluem meningite, com ou sem atingimento de pares cranianos, alterações auditivas ou oculares, e acidente vascular cerebral (AVC).

A estreita relação entre sífilis e VIH estabelecida a partir de vias de transmissão comuns e donde resulta uma influência bidirecional nas suas manifestações e evolução clínicas, obriga a

que o diagnóstico de neurosífilis seja evocado, mesmo perante complicações neurológicas potencialmente atribuíveis à SIDA.

/ Doentes e Métodos

Foi feita a análise retrospectiva dos processos clínicos dos internamentos no nosso Serviço entre janeiro de 2007 e novembro de 2013 de doentes com infeção por VIH que a par de sintomas neurológicos ou oftalmológicos apresentaram VDRL reativo no líquido cefalorraquidiano (LCR), anormalidades do LCR e serologia sérica positiva. Foram utilizados os métodos standard nos testes treponémicos e não treponémicos e no estudo bioquímico do LCR.

/ Resultados

No período analisado verificaram-se sete casos de neurosífilis precoce sintomática em doentes com infeção por VIH-1 (tabela 1). Todos os doentes estavam sintomáticos; 2 doentes apresentavam história prévia de sífilis tratada e com resposta serológica de cura.

Tabela 1 – Caracterização demográfica e epidemiológica

Sexo masculino (n)	7
Idade (anos)	
<i>Mínima-máximo</i>	26-46
<i>Média</i>	40.9
<i>Mediana</i>	43
Epidemiologia	
HSM	4
HSH	3
HSM: homens que têm sexo com mulheres; HSH: homens que têm sexo com homens;	

Tabela 2 – Clínica e exames complementares de diagnóstico (n=7)

Clínica		Testes serológicos	
Tempo de evolução (dias, média)	50.5	VDRL reactivo (n)	7
Sintomas		<i>Mínimo</i>	1/64
Uveíte/afecção ocular	5	<i>Máximo</i>	1/512
Alteração do estado mental	2	TPHA positivo (n)	7
Hemiplegia/hemiparésia	2	Estudo do LCR	
Crise convulsiva	2	Aumento da celularidade (n)	5
Cefaleia	2	<i>Mínimo-máximo (células/µL)</i>	17-288
Afasia	1	Proteinorraquia aumentada	7
Febre	2	<i>Mínima-máximo (mg/dL)</i>	77-204
Exantema palmo-plantar	2	VDRL reactivo (n)	7
Alopécia em clareiras	1	TPHA positivo (n)	5

LCR: Líquido cefalorraquidiano; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; TPHA: Treponema pallidum haemagglutination assay

Tabela 3 – Caracterização da infeção por VIH-1 (n=7)

Tempo de infeção (anos)		Linfócitos TCD4+ (células/µL)	
<i>Mínimo-máximo</i>	0-14	<i>Mínimo-máximo</i>	281-488
<i>Média</i>	4.7	<i>Média</i>	357.1
<i>Mediana</i>	2	<i>Mediana</i>	304
Doentes sob TARVc (n)	2	Doentes sem TARVc (n)	5
RNA VIH-1 detectável	1	RNA VIH-1 detectável	4
RNA VIH-1 indetectável	1	RNA VIH (cópias/mL)	
		<i>Mínimo-máximo</i>	13623-437592
		<i>Média</i>	122942
		<i>Mediana</i>	20456.5

TARVc: terapêutica antirretrovírica combinada;

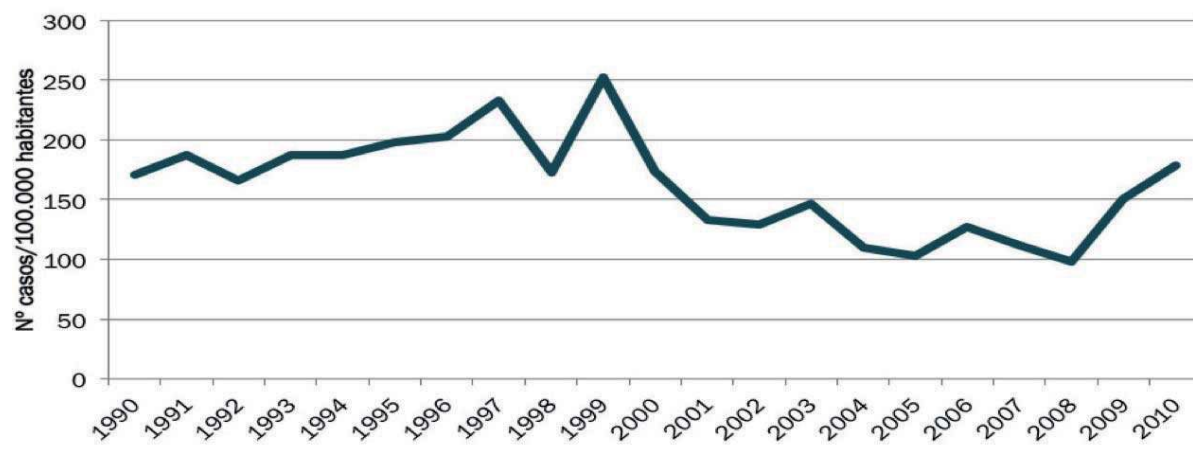


Gráfico 1 – Casos de sífilis precoce notificados em Portugal entre 1990-2010³⁻⁵

Todos os doentes tiveram subida do título de VDRL compatível com infeção precoce.

Em dois doentes o TPHA não foi realizado ou não estava disponível (tabela 2). O aumento da pleocitose do LCR foi à custa de células mononucleadas. Foram realizados exames de imagem (TC-CE e/ou RMN CE) em seis doentes. Destes, um doente com quadro de queixas oculares e hemiparésia, apresentava na TC-CE lesão isquémica núcleo-capsular. Os restantes doentes não apresentavam alterações imagiológicas relevantes.

/ Estádio da infeção por VIH

Nesta série todos os doentes tinham infeção por VIH-1, com um tempo médio de infeção de 4,7 anos desde o diagnóstico (tabela 3).

Todos os doentes apresentavam contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 500 células/ μ L (281-488, média 357 células/ μ L). Quatro doentes apresentavam contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 350 células/ μ L. Apenas 2 doentes estavam sob terapêutica antirretrovírica combinada (TARVc) e destes, apenas 1 apresentava RNA VIH-1 indetetável (<20 cópias/mL). O outro doente sob TARVc apresentava carga vírica de 734 cópias/mL.

Em dois casos o diagnóstico de neurosífilis e de infeção por VIH foram simultâneos. Estes doentes também apresentavam contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 500 células/ μ L (289-368).

/ Tratamento e evolução

Todos os doentes foram tratados com penicilina G 24 000 000 U/dia por via e.v., durante uma média de 14 dias, verificando-se recuperação completa da sintomatologia neurológica em seis casos (85.7%); em um doente verificou-se recuperação parcial da hemiparésia.

/ Discussão

A sífilis cursa com estádios clínicos frequentemente sobrepostos¹.

É causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* e adquirida através do contacto com lesões infecciosas ou fluidos corporais. Após o seu declínio com a introdução da penicilina, a sífilis veio a ressurgir associada à epidemia por VIH/SIDA e na viragem para o século XXI assistiu-se no mundo ocidental a um aumento no número de casos de sífilis, particularmente em HSH e concomitante infeção por VIH². Esta também tem sido a tendência verificada em Portugal nos últimos anos (gráfico 1).

Apesar de classicamente as complicações neurológicas da sífilis terem sido associadas à doença terciária, é reconhecido que o *Treponema pallidum* invade o sistema nervoso central (SNC)

precocemente durante os estádios iniciais da doença⁶. Os indivíduos que têm organismos persistentes no SNC apresentam risco de progressão para neurosífilis sintomática.

A apresentação clínica da neurosífilis é extremamente variada e pode ser dividida em formas precoce e tardia.

A neurosífilis precoce afeta o LCR, vasos cerebrais e meninges mais frequentemente do que o parênquima cerebral ou a espinal medula. As formas sintomáticas de neurosífilis precoce incluem meningite com ou sem atingimento de par craniano ou envolvimento ocular e doença meningovascular ou AVC^{7,8}. Na neurosífilis todas as estruturas do olho e sistema visual podem ser afetadas, sendo a uveíte a manifestação mais comum, de aparecimento possível em todos os estádios de sífilis, incluindo na infeção primária. Na infeção por VIH podem ser mais frequentes as manifestações oculares graves, como panuveíte e papilite⁹.

A nossa série inclui sete casos de neurosífilis precoce sintomática em que o atingimento ocular foi reportado em cinco doentes. Destes, dois apresentavam uveíte, um apresentava panuveíte e papilite bilaterais, e um apresentava iridociclite. Verificaram-se ainda um caso grave de amaurose bilateral sequelar resultante de atrofia óptica bilateral como complicação de neurosífilis e um caso de nevrite óptica retrobulbar.

Na neurosífilis precoce, os sinais neurológicos focais habitualmente resultam da ocorrência de áreas de isquémia, secundárias a endarterite por infiltração da parede das artérias de pequeno e médio calibre por linfócitos e plasmócitos. Nesta série verificaram-se dois casos de instalação de défice de força muscular com hemiparésia/hemiplegia em provável relação com isquémia secundária a endarterite, demonstrada em TC-CE num destes doentes

A avaliação do LCR é essencial no diagnóstico da neurosífilis, mas não existe um único teste diagnóstico gold-standard perfeito. O VDRL do LCR tem elevada especificidade mas baixa sensibilidade¹⁰, enquanto que a maioria dos outros testes são tão insensíveis como inespecíficos. Assim, o diagnóstico de neurosífilis depende geralmente de combinações várias de resultados serológicos reativos, contagem de células ou proteínas do LCR, ou reatividade do VDRL do LCR, na presença ou ausência de manifestações clínicas. O diagnóstico de neurosífilis pode constituir um desafio, particularmente em doentes com infeção por VIH, uma vez que a própria infeção por VIH pode causar pleocitose e aumento das proteínas do líquido cefalorraquidiano, particularmente em doentes sem TARVc, contagem de linfócitos TCD4+ superior a 200 células/ μ L e carga vírica VIH detetável¹¹.

Todos os doentes da série tiveram estudo do LCR: cinco tinham pleocitose mononuclear (17-288 células/ μ L) e sete tinham elevação moderada das proteínas (77-204 mg/dL). O VDRL no LCR foi reativo em todos eles (tabela 2).

Constitui ainda uma área de incerteza decidir em que doentes com sífilis e infeção por VIH se deve realizar a punção lombar. Alguns autores consideram como fatores preditivos das alterações do LCR na co-infeção por VIH uma contagem de linfócitos TCD4+ inferior a 350 células/ μ L e/ou título de RPR/VDRL sérico superior ou igual a 1:328¹², parâmetros que se verificaram na maioria dos nossos doentes: cinco (71,4%) tinham contagem de linfócitos TCD4+ inferior 350 células/ μ L (n=5, 71,4%) e os sete (100%) tinham título de VDRL sérico superior a 1/32 (Tabelas 2 e 3). Ao contrário do potencial valor preditivo atribuído aos linfócitos TCD4+ nas alterações do LCR, a interação entre neurosífilis e carga vírica do VIH no LCR não está descrita, pelo que este parâmetro não foi avaliado em nenhum doente.

O diagnóstico concomitante de sífilis e infeção por VIH-1 em dois casos desta série demonstra a associação entre estas duas patologias por via da transmissão comum e ilustra o maior potencial de aquisição e transmissão da infeção por VIH na presença da infeção sífilítica^{1,13,14}. Na nossa série, apesar de todos os doentes serem do sexo masculino, não se demonstrou uma incidência predominante de HSH, o que poderá não ser representativo pelo número limitado de casos e por algumas dificuldades reconhecidas no inquérito epidemiológico no grupo de homens que têm sexo com mulheres (HSM).

Nesta série, todos os doentes foram tratados com penicilina G 24 000 000 U/dia por via endovenosa durante uma média de 14 dias, tendo-se verificado recuperação completa da sintomatologia neurológica em seis casos (75,0%); em um doente verificou-se recuperação parcial da hemiparésia.

A reavaliação do VDRL sérico mostrou resposta ao tratamento nos sete casos, com diminuição da reatividade em pelo menos duas diluições. O tempo de seguimento com reavaliação do VDRL sérico foi igual ou superior a 1 ano em todos os casos (1-7 anos). A par da evolução laboratorial do VDRL sérico, verificou-se melhoria clínica na maioria dos doentes, sendo plausível admitir o sucesso terapêutico.

Apesar de não existir uma relação estabelecida entre o grau de imunodepressão e a gravidade da doença, um regime de seguimento apertado pode estar recomendado em doentes com infeção por VIH, particularmente se a contagem de linfócitos TCD4+ for inferior a 350 células/ μ L e/ou o doente não se encontrar sob terapêutica antiretroviral¹⁵. Apesar das recomendações internacionais do seguimento após tratamento de neurosífilis não serem consensuais, as recomendações europeias mais recentes sugerem reavaliação do LCR seis semanas a seis meses após o fim do tratamento¹⁵.

/ Conclusão

O diagnóstico de neurosífilis deve ser evocado em todos os doentes infetados por VIH que se apresentam com sífilis, devendo proceder-se a punção lombar em todos aqueles que apresentarem

sintomas neurológicos ou sífilis de duração indeterminada. O diagnóstico de neurosífilis baseia-se nos achados clínicos e nas alterações do LCR como pleocitose mononuclear e concentração das proteínas moderadamente elevada. A reatividade do VDRL no LCR confirma o diagnóstico.

A evolução clínica favorável observada em todos os doentes desta pequena série está de acordo com a literatura mais recente, que sugere que a infeção por VIH não parece estar associada a um curso mais agressivo de neurosífilis precoce. Face ao ressurgimento desta histórica entidade, é importante elevar o índice de suspeição da infeção por VIH perante indivíduos com alto risco epidemiológico que se apresentam com sífilis e igualmente nos seus contactantes. Ao mesmo tempo, podendo a sífilis ocorrer em qualquer altura da infeção por VIH, é muito importante considerar o seu diagnóstico mesmo perante complicações neurológicas potencialmente atribuíveis à SIDA.

/ Bibliografia

1. LaFond, RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jan;19(1):29-49
2. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010 Sep-Oct;28(5):539-45. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.012
3. Surveillance Report: Sexually Transmitted Infections in Europe. 1999-2010. European Centre for Disease Prevention and Control, 2012. Disponível em <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/201206-sexually-transmitted-infections-europe-2010.pdf>
4. Doenças de Declaração Obrigatória 2002-06. Divisão de Epidemiologia, Serviços de Informação e Análise da Direção-Geral de Saúde, 2007. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008987.pdf>
5. Doenças de Declaração Obrigatória 2004-08. Divisão de Epidemiologia, Serviços de Informação e Análise da Direção-Geral de Saúde, 2010. Disponível em <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2004-2008.aspx>
6. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.
7. Barros AM, Cunha AP, Lisboa C, Sá MJ, Resende C. Neurosífilis: Revisão Clínica e Laboratorial. *ArquiMed*, 2005;19(3):121-129
8. Zetola NM, Engeman J, Jensen TP, Klausner JD. Syphilis in the United States: An update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(9):1091-1102
9. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004 Jul;4(7):456-66
10. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbdelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 15;48(6):816-21. doi: 10.1086/597096
11. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2007 May 2;7:37
12. Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis.* 2007 Mar;34(3):141-4.
13. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.* 2004 Oct 21;18(15):2075-9.
14. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis* 2006;33:143-8
15. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Típlica GS, Potocnik M, French P, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec;28(12):1581-93. doi: 10.1111/jdv.12734. Epub 2014 Oct 27.

CARTA AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

Artrite meningocócica primária na criança

Primary meningococcal arthritis in children

/ R. Machado¹ / C. Gouveia² / S. Ramos³
/ D. Tavares³

¹ Serviço de Pediatria do Hospital Vila Franca de Xira

² Unidade de Infeciologia, Departamento de Pediatria do Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central

³ Serviço de Ortopedia do Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Correspondência:

Raquel Machado

Avenida da Mague, n.º 11 1.ªA 2615-043 Alverca do Ribatejo

Telef.: 963079761

Email: raquel.candido.machado@gmail.com

Patrocínios:

Não existiram patrocínios ou fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Não existem conflitos de interesse envolvidos na elaboração deste artigo

Artigo recebido em

25/05/2015

Artigo aceite para publicação em

15/06/2015

/ Resumo

A artrite é uma complicação conhecida da doença meningocócica. Contudo, a artrite meningocócica primária (AMP), na ausência de meningite ou manifestações de meningococemia aguda, é rara. Descreve-se o caso de uma criança do sexo masculino, 17 meses, saudável, com quadro de febre, recusa da marcha e limitação dos movimentos da anca esquerda. Sem instabilidade hemodinâmica, exantema ou sinais meníngeos. Analiticamente tinha elevação dos parâmetros inflamatórios. Foi isolada *Neisseria meningitidis* serotipo B no líquido articular e foi medicado com ceftriaxone, seguido de amoxicilina oral, com boa evolução clínica e analítica. Apresentamos este caso raro, salientando a importância do diagnóstico etiológico de artrite séptica na criança.

Palavras-chave: artrite meningocócica primária, artrite séptica, *Neisseria meningitidis*

/ Abstract

Arthritis is a recognized complication of meningococcal disease. However, primary meningococcal arthritis (PMA), without meningitis or acute meningococemia manifestations, is a rare phenomenon.

*We report the case of a healthy 17 months-old boy who presented with fever, refusal to walk and limitation on the range of movement of the left hip, without hemodynamic instability, exanthema or meningeal signs. Blood tests showed raised inflammatory parameters. *Neisseria meningitidis* serogroup B was isolated from the articular fluid and he was treated with ceftriaxone, followed by oral amoxicillin, with clinical and analytic improvement. We present this rare atypical case, stressing the importance of the etiologic diagnosis of septic arthritis in children.*

Keywords: primary meningococcal arthritis, infectious arthritis, *Neisseria meningitidis*

/ Introdução

A artrite séptica é uma infecção bacteriana do espaço articular. A etiologia varia consoante o grupo etário, sendo *Staphylococcus aureus* o agente mais frequente na idade pediátrica. Pelo contrário, a artrite por *Neisseria meningitidis* é pouco habitual, não ultrapassando 1% dos casos¹.

A doença meningocócica é rara em Portugal, mas afeta sobretudo crianças com idade inferior aos quatro anos, com elevada frequência de sequelas². O espectro da doença varia desde o estado de portador, a situações graves como meningite e sépsis, e ainda a doença focal. A artrite ocorre em 2 a 11% dos casos de doença meningocócica, podendo traduzir-se clinicamente de três formas distintas: no contexto de meningococémia aguda, através de um processo séptico ou imune; como meningococemia crónica, que se traduz por febre, erupção cutânea e envolvimento articular com duração superior a uma semana; e por último, como artrite meningocócica primária (AMP) que é rara e consiste em artrite séptica na ausência de meningite ou síndrome clássica de meningococemia³. Na literatura encontram-se, até à data, cerca de 50 casos descritos na idade pediátrica³⁻⁹. Em Portugal, foi recentemente descrito um caso numa latente de dois meses¹⁰.

Caso clínico

Trata-se de uma criança do sexo masculino, de 17 meses, com antecedentes pessoais irrelevantes. Nomeadamente, sem história de infeções recorrentes ou graves e com imunizações de acordo com o programa nacional de vacinação (PNV), sem vacinas extraprograma. Uma semana antes do internamento

iniciou febre, tosse e rinorreia, em contexto familiar de infeção respiratória alta. Um dia antes do internamento surgiu marcha claudicante à esquerda, sem história de traumatismo, pelo que recorreu ao serviço de urgência. Na admissão estava hemodinamicamente estável, não apresentava exantema ou sinais meníngeos. Salientava-se recusa da marcha, dor e limitação da abdução e rotação interna da anca esquerda. Sem tumefação ou eritema locais. Não havia outras articulações afetadas nem outras alterações no exame objetivo. Analiticamente apresentava leucocitose de $19,600 \times 10^9/L$, proteína C-reativa de 164mg/L e velocidade de sedimentação de 35mm/h. A ecografia das ancas revelou líquido intra-articular não puro no recesso femoral anterior esquerdo, cerca de oito mm de maior espessura, sem alterações à direita (Fig.1). Assumindo-se artrite séptica realizou artrocentese, com saída de líquido turvo com 320.000/mm³ leucócitos, dos quais 91% de neutrófilos. Foi internado e iniciou terapêutica com cefuroxime e flucloxacilina endovenosos. A hemocultura foi negativa. Por isolamento de *Neisseria meningitidis* do grupo B no líquido articular, sensível à penicilina G e ao cefotaxime, alterou-se a antibioterapia para ceftriaxone endovenoso, que realizou durante dez dias. Registou-se boa evolução clínica, com apirexia no segundo dia de internamento e melhoria gradual da sintomatologia articular, paralelamente à descida dos parâmetros inflamatórios. Em ambulatório, realizou mais duas semanas de terapêutica com amoxicilina oral. Foi feita profilaxia aos familiares com rifampicina e notificação ao delegado de saúde. Um ano após a alta encontra-se sem sequelas do ponto de vista clínico e radiológico (Fig.2).



Figura 1 – Ecografia da articulação coxofemoral, na admissão: líquido intra-articular não puro no recesso femoral anterior esquerdo.



Figura 2 – Radiografia da bacia, sem alterações, dez meses após a alta.

/ Discussão

As infeções por *N. meningitidis* podem complicar-se com artrite em 10% dos casos, contudo, isoladamente, a AMP é uma entidade rara^{3,4}. Na idade pediátrica tem maior prevalência antes dos quatro anos e depois dos 15 anos, seguindo a distribuição da doença meningocócica³. Tem predomínio no sexo masculino. É geralmente mono ou oligoarticular e atinge quase exclusivamente as grandes articulações, em particular o joelho e tornozelo^{3,4}. O mecanismo etiopatogénico parece ser a disseminação hematogénica⁴. Schaad *et al* verificou que em cerca de 50% dos casos era precedida ou concomitante com sintomas respiratórios e em aproximadamente 30% com erupção cutânea maculo-papular do tronco e/ou extremidades^{3,4}. Há também descrições de associação com sintomatologia gastrointestinal^{3,9}. Nos casos descritos, foi possível o isolamento da bactéria no líquido sinovial em 80 a 90% dos casos, sendo a hemocultura positiva em cerca de 40% e a cultura do exsudado da orofaringe em 30%^{3,4}. Também na criança apresentada se verificaram sintomas respiratórios inespecíficos a preceder a artrite, na ausência de exantema, pelo que o isolamento cultural no líquido articular foi fundamental para o diagnóstico.

A antibioterapia tem como objetivo o tratamento da artrite, mas também a eliminação da colonização da nasofaringe⁴, tendo sido esse o racional para a alteração da antibioterapia no caso descrito. Por outro lado, em Portugal tem-se observado um aumento do número de meningococos com suscetibilidade intermédia à penicilina, pelo que é fundamental medicar com ceftriaxone até ser conhecida a suscetibilidade da estirpe².

No sentido de prevenir casos secundários, as autoridades de saúde devem ser notificadas, e deve ser feita terapêutica profilática nos

contactos próximos. Tal como se verificou neste caso, o prognóstico da AMP é excelente, sem sequelas articulares, desde que instituída atempadamente a terapêutica adequada^{3,4}.

A doença meningocócica constitui um problema grave de saúde pública. Conhecem-se treze serogrupos mas sobretudo cinco (A, B, C, W135 e Y) são responsáveis por doença invasiva a nível mundial. Na Europa, a maioria dos casos são causados pelos grupos B e C, com um claro predomínio do grupo B desde a introdução da vacina conjugada contra o grupo C em muitos países da Europa. Em Portugal, em 2011, as estirpes mais frequentes foram as do grupo B (72%)². No nosso país, existem atualmente vacinas contra o serogrupo C (incluída no PNV desde 2010), B (licenciada em 2013) e A;C;Y;W135 (licenciada em 2010). A escolha da introdução destas vacinas no PNV deverá ter em conta a epidemiologia nacional.

Em geral, as estirpes que causam artrite coincidem com as estirpes circulantes. Wells *et al*, em 1997, verificou que o grupo C era o mais frequentemente implicado (36%), seguido pelo grupo B (30%) e pelo W-135 (13%)¹¹. Também Vienne *et al*, em 2003, mostrou que a maioria das artrites meningocócicas se deviam aos grupos C e B, seguidas do W-135, sendo que estas últimas pertenciam quase todas ao mesmo complexo clonal (ET-37), sugerindo uma possível associação¹². A estirpe isolada no presente caso era do grupo B, contudo não foi estudada do ponto de vista clonal, sendo provável que pertencesse aos complexos clonais de estirpes hipervirulentas mais frequentes em Portugal.

Conclui-se que, ainda que rara, o diagnóstico de AMP deve ser equacionado em particular perante uma monoartrite numa grande articulação, dadas as especificidades no tratamento e as implicações para a saúde pública.

/ Bibliografia

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
2. Simões MJ, Betencourt C, Cristovão P. Doença meningocócica invasiva em Portugal - Vigilância epidemiológica de base laboratorial: relatório anual da Rede de Laboratórios VigLab Doença Meningocócica 2011. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge;2013.
3. Schaad UB. Arthritis in Diseases due to *Neisseria meningitidis*. *Rev Infect Dis* 1980; 2:880-8.
4. Bilavsky E, Yarden- Bilavsky H, Zecit N, Amir J. Primary meningococcal arthritis in a child: Case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 396-9.
5. Hussain A, Prasad KS, Bhattacharyya D, El-Bouri K. C2 deficiency primary meningococcal arthritis of the elbow by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in a 12-year old girl. *Infection* 2007; 4:287-8. (abst)
6. Sordelli N, Orlando N, Neyro S, Echave C, Procopio, Fallo A, Lopes E. Primary meningococcal arthritis in pediatrics : Report of nine cases. *Arch Argent Pediatr* 2013; 2:150-9.
7. Rousseau V, Descours G, Chaker M, Tristan A, Freydière AM, Gillet Y. Primary meningococcal B osteomyelitis and arthritis with multifocal pyomyositis in a child: a case report. *Arch Pediatr* 2012; 12:1330-3. (abst)
8. Sahu S, Mohanty I, Narasimham MV, Pasupalak S, Parida B. Primary meningococcal arthritides of sacroiliac joint. *Indian J Med Microbiol* 2013; 1:87-9.
9. Rottem M, Miron D, Shiloah E, Horovitz Y, Schlezinger M. Properdin deficiency: rare presentation with meningococcal bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 4: 356-8. (abst)
10. Jacinto T, Rego H, Gonçalves J, Paz Ferreira V. Artrite séptica meningocócica primária em lactente de dois meses. *Acta Med Port* 2015 Jan-Feb; 28: 117-9.
11. Wells M, Gibbons RB. Primary meningococcal arthritis: case report and review of the literature. *Mil Med* 1997; 162:769-72.
12. Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Giorgini D, Taha M et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1639-42.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Infeção gonocócica disseminada – Um quadro clínico a relembrar

Disseminated gonococcal infection - a clinical picture to remember

/ Rita Nortadas¹ / Bruno Serrano²
/ Sílvia Pereira³ / José Barata⁴

S. Medicina Hospital Vila Franca de Xira

¹ Assistente Hospitalar Medicina Interna

² Interno de Formação específica de Medicina Interna

³ Interno do Ano Comum

⁴ Diretor do serviço de Medicina

Correspondência:

José Barata

R. Nuno Álvares Botelho, 18-3º A

2800-172 Almada

email: jose.barata@hvfx.pt

Artigo recebido em

02/02/2015

Artigo aceite para publicação em

18/03/2015

/ Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de infeção gonocócica disseminada, numa mulher de 50 anos, cursando com febre, poliartalgias e exuberantes lesões cutâneas de tipo pápulo-pustuloso com componente hemorrágico.

As hemoculturas e a cultura de exsudado vaginal foram negativas, sendo o diagnóstico confirmado por deteção do ADN bacteriano por PCR em amostra de urina.

Pretende-se com este trabalho relembrar um quadro clínico pouco frequente e de identificação difícil por se confundir facilmente com outras entidades nosológicas, nomeadamente do foro autoimune.

Palavras-chave: Gonorreia; Infeção gonocócica disseminada

/ Abstract

Authors present a case of disseminated gonococcal infection, in a 50 years old woman who presented with fever, polyarthralgia and multiple papular skin lesions, some of them with hemorrhagic component.

Blood cultures and vaginal exudate culture were negative, and the diagnosis was confirmed by urinary DNA test (DNA -PCR). These presentation aims to remember an uncommon clinical condition, often difficult to diagnose, because it can be easily confused with other nosological entities, including autoimmune disorders.

Keywords: Gonorrhoea; Disseminated gonococcal infection

/ Introdução

A infeção por *Neisseria gonorrhoeae* é uma doença sexualmente transmissível, exclusiva da espécie humana, comum aos dois géneros, sendo o adulto jovem especialmente suscetível¹.

Habitualmente localizada à área genital, pode, no entanto, atingir outras mucosas expostas ao agente infetante².

A infecção gonocócica pode manifestar-se também, embora raramente, sob a forma de doença disseminada, classicamente com envolvimento articular e cutâneo, podendo ainda complicar-se com osteomielite, meningite ou endocardite^{3,4,5,6}.

A infecção gonocócica disseminada, pelo seu caráter sistémico, e pela sua raridade é facilmente confundível com outros quadros infecciosos ou do foro imunológico, exigindo um elevado grau de suspeição para um diagnóstico atempado.

/ Caso Clínico

Mulher de 50 anos, empregada de limpezas, internada por quadro de febre e artralguas intensas, localizadas às articulações interfalângicas das mãos, punhos e tibiotársicas com 24 horas de evolução.

Negava náuseas, vômitos ou diarreia ou queixas urinárias. Negava contatos sexuais de risco.

Antecedentes pessoais de síndrome depressiva e alcoolismo crónico, habitualmente medicada com trazodona, fluoxetina, venlafaxina e Cloxazolam.

Objetivamente apresentava-se vigil, colaborante, orientada. Febril (Tax 37.8o C) e com TA 132 / 76 mm Hg e FC - 78 ppm.

Pele e mucosas coradas e hidratadas. Sem estigmas de doença hepática crónica. O exame cardiopulmonar não mostrava alterações

Abdómen depressível, indolor sem hepatoesplenomegália ou outras massas. Sem adenomegalias palpáveis nas cadeias eletivas. Exame neurológico sem alterações.

Lesões de tipo macular eritemato-violáceas, milimétricas e de superfície lisa, indolores, não pruriginosas localizadas na face posterior da falange distal do 5.º dedo da mão esquerda, na raiz do 4.º dedo, e na face interna da falange proximal do 3.º dedo homolaterais. Na face posterior da perna direita observam-se 2 pústulas milimétricas sobre base purpúrica.

Dor à palpação das articulações interfalângicas das mãos, punhos e tibiotársicas, com edema, o qual era mais acentuado na articulação tibiotársica esquerda. Sem edemas periféricos.

Admitiu-se a hipótese diagnóstica inicial de quadro de vasculite de eventual etiologia autoimune.

Nas análises entretanto efetuadas constatava-se:

Hb 11,1 g; VGM 99,5; Leucócitos 12700/mm³ (88% Neutrófilos); VS 113 mm 1^ah, plaquetas 128000/mm³; PCR - 18,7 mg/dL; AST 198 UI/L; ALT 87 UI/L; GGT 2949 UI/L; FA 122UI/L. Provas de função tiroideia normais.

VDRL e testes serológicos para VIH1 e 2, CMV, EBV, Parvovirus, HVB e HVC negativos.

Estudo imunológico através da pesquisa de auto-anticorpos (ANA, AntiDNA, AntiSSA, AntiSSB, AntiRNP, Anti - CCP e ANCA) negativo.

Fração C3 do complemento - 150 mg/dL (VN 90-198); Fração C4 do complemento - 29 mg/dL (VN 10-40); CH50 - 40 mg/dL (VN > 24).

Três hemoculturas negativas, a primeira ainda durante a permanência da doente no Serviço de urgência, e as duas subsequentes à entrada no Serviço de Medicina, cinco dias antes do início da antibioterapia.

A ecografia da articulação tibiotársica esquerda mostrou incipiente quantidade de líquido articular, sem evidência de erosões ósseas nem de lesão ligamentar ou tendinosa.

A evolução clínica nos dias imediatos ao internamento caracterizou-se pelo aumento da dimensão das lesões cutâneas atrás descritas com formação de bolhas de conteúdo hemorrágico (Fig. 1), verificando-se o aparecimento de novo de lesão idêntica na face posterior da falange distal do segundo dedo da mão esquerda, de grandes dimensões (Fig. 2). Persistia, entretanto quadro artrálgico marcado.

Perante a exuberância do quadro dermatológico, admitiu-se então a hipótese diagnóstica de infecção gonocócica disseminada, mesmo perante hemoculturas negativas, tendo-se iniciado terapêutica com Ceftriaxona na dose de 2g EV/dia.

Procedeu-se entretanto a cultura de exsudado vaginal cujo resultado foi negativo. A pesquisa do ADN de *Neisseria gonorrhoeae* na urina, por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em tempo real, foi efetuada no Laboratório Germano de Sousa (com o qual o Hospital de Vila Franca de Xira tem protocolo exclusivo) e revelou-se positiva, confirmando o diagnóstico.

Após instituição terapêutica verificou-se melhoria clínica gradual, com regressão completa do quadro cutâneo e artrálgico, permanecendo a doente assintomática nas observações posteriores em consulta externa.

/ Discussão

A gonorreia é uma infecção de transmissão sexual provocada por *Neisseria gonorrhoeae*. Apresenta-se geralmente de forma localizada, comprometendo o trato génito urinário e mais raramente as mucosas orofaríngea e retal^{2,6}.

No final da década de 70 do século XX observou-se um decréscimo da incidência de infecção gonocócica na grande maioria dos países da Europa Ocidental, constatando-se um recrudescimento durante

a década de 90, pelo menos nalguns países. Mais recentemente a incidência tem aumentado nalgumas populações específicas de maior risco^{6,7}.

Enquanto no homem a infecção produz sinais e sintomas suficientemente claros para que o portador procure cuidados médicos, na mulher a doença assume frequentemente uma expressão subclínica que a faz passar despercebida^{6,8}. O envolvimento de outras mucosas pode cursar de forma assintomática e inaparente, sendo por isso subavaliado³.

A disseminação por via hematogénea a partir do foco primário constitui um evento raro, ocorrendo em 0.5 a 3 % das situações de infecção gonocócica³. Nestes casos a doença assume uma expressão sistémica, por vezes exuberante, com febre precedida de arrepios, artralgias, com ou sem artrite, e lesões cutâneas constituídas por pápulas e pústulas com componente hemorrágico^{3,6}, quadro classicamente designado como síndrome de artrite-dermatite^{4,5,6}.

A forma disseminada atinge preferencialmente pessoas jovens, saudáveis e sexualmente ativas, com um predomínio etário entre os 15 e os 30 anos⁵.

A incidência é mais elevada no género feminino, numa relação 4:1^{3,5,9}. O carácter frequentemente assintomático que a lesão inicial apresenta na mulher pode contribuir para o atraso do tratamento, favorecendo o predomínio do género feminino na disseminação hematogénea³.

A maioria destes doentes apresenta infeções assintomáticas prévias, de localização genital, ano-retal ou orofaríngea^{5,6,9}.

A disseminação ocorre habitualmente 2 a 3 semanas após a infecção primária e, na mulher, cerca de uma semana depois do último ciclo menstrual^{3,4,10}.

A deficiência de complemento predispõe à disseminação do gonococo, constatando-se hipocomplementémia em mais de 13% dos casos^{1,5,10}. Doentes com diagnóstico prévio de Lupus Eritematoso Sistémico apresentam também maior risco de disseminação, ao contraírem infecção gonocócica^{2,3}.

O quadro articular caracteriza-se por poliartralgias intensas, de carácter migratório, envolvendo preferencialmente as articulações dos dedos das mãos, do punho, do joelho e do tornozelo. O esqueleto axial é caracteristicamente poupado^{1,4}.

Os sinais de artrite estão presentes em 50% dos casos, e a tenosinovite ocorre em 60% dos doentes^{1,4,10}. Cerca de 30-40% das situações de envolvimento articular evoluem para artrite séptica, com forte presença de polimorfonucleares no líquido sinovial^{2,10}.

As lesões cutâneas, presentes em mais de 70% dos casos, manifestam-se sob a forma de pequenas pápulas eritematosas, localizadas eletivamente nas extremidades e no tronco, que evoluem posteriormente para vesículas ou pústulas, por vezes com conteúdo hemático, como se verificou no caso apresentado^{1,4,10}.

Laboratorialmente mais de 50% dos doentes com infecção gonocócica disseminada apresentam leucocitose moderada e elevação da velocidade de sedimentação. Anemia de grau variável e elevação da enzimologia hepática constituem também achados laboratoriais frequentes³.

O diagnóstico clínico das formas disseminadas de infecção gonocócica pode ser difícil, dado tratar-se de uma situação bastante rara e o quadro clínico ser fácil de confundir com outras entidades, nomeadamente do foro infeccioso e autoimune, sendo necessário um elevado nível de suspeição.



Figura 1 – Lesões de tipo macular eritemato-violáceas, de superfície lisa, indolores, não pruriginosas, localizadas na face posterior da falange distal do 5.º dedo da mão esquerda, na raiz do 4.º dedo e na face interna da falange proximal do 3.º dedo homolaterais.



Figura 2 – Lesão bolhosa de conteúdo hemorrágico localizada à face posterior da falange distal do segundo dedo da mão esquerda, de grandes dimensões.

A confirmação diagnóstica faz-se pelo isolamento de *Neisseria gonorrhoeae*. A cultura de exsudados colhidos nas mucosas onde se localiza a infeção primária constitui o método mais eficaz de diagnóstico, com uma percentagem de resultados positivos que varia entre 80% para o muco cervical e 20 % para o exsudado faríngeo^{2,3}. As hemoculturas são positivas em menos de 50% dos casos, sendo a rentabilidade diretamente proporcional à precocidade das colheitas^{1,2,3,9}. A cultura de líquido sinovial é positiva em 20-30 % dos quadros de artrite, e em cerca de 50% das situações que evoluem para artrite séptica³. O isolamento de *N. gonorrhoeae* no conteúdo das lesões cutâneas apresenta uma positividade inferior a 20%⁶.

As técnicas de deteção do ADN bacteriano por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) na urina ou no líquido sinovial têm elevada sensibilidade e especificidade (respetivamente 96 e 80 %), sendo especialmente úteis no diagnóstico quando as culturas são negativas, como aconteceu no caso descrito. Apresentam, contudo, o inconveniente de não permitirem obter testes de sensibilidade a antibióticos².

Os antibióticos de eleição são as cefalosporinas de terceira geração, preferencialmente a Ceftriaxona, e alternativamente a cefotaxima ou a Ceftizoxima^{3,6,10}. Nos doentes alérgicos às

cefalosporinas, as quinolonas, principalmente a Ciprofloxacina e a Levofloxacina^{1,3,6,10} constituem a segunda opção, embora já com níveis elevados de resistências nalgumas regiões do planeta^{3,6,9}. Em Portugal, as taxas de resistência à Ciprofloxacina registadas entre 2004 e 2013 rondam os 41%, não se tendo identificado resistências às cefalosporinas de terceira geração, pelo que a Ceftriaxona é considerada entre nós o antibiótico de primeira linha¹¹.

A resposta à terapêutica é habitualmente rápida, com melhoria sintomática da maioria dos doentes após o 3.º dia de antibioterapia⁸. O atraso na resposta à antibioterapia é mais frequente em doentes com hipocomplementémia¹⁰.

No caso descrito a suspeita diagnóstica não foi imediata, admitindo-se à entrada a hipótese de um quadro imunológico, entretanto excluído pelos dados laboratoriais. Perante a expressão clínica da doença, a evolução do quadro cutâneo e o contexto social da doente reorientou-se o raciocínio diagnóstico no sentido da infeção gonocócica disseminada, suportado pela deteção do ADN bacteriano por PCR na urina, tendo-se iniciado terapêutica com Ceftriaxona. A evolução clínica foi favorável com resolução completa da sintomatologia articular e das lesões cutâneas.

/ Bibliografia

1. Levens E. Disseminated gonococcal infection. Prim Care Update for Ob/Gyns 2003; 10 (5): 217-19.
2. Bardin T. Gonococcal arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17 (2): 201-208.
3. LiMaye AR. Disseminated Gonococcal infection in women. Prim Care Update for Ob/Gyns. 2003; 10 (4) :186-190.
4. Mehrany K, Kist JM, O'Connor WJ, DiCaudo DJ. Disseminated gonococemia. International Journal of Dermatology 2003; 42 (3): 208-9
5. Koss PG. Disseminated gonococcal infection. The tenosynovitis-dermatitis and suppurative arthritis syndromes. Cleve Clin Q 1985; 52(2):161-73.
6. Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous gonococcal infections. Clin Dermatol 2004; 22(6):476-80.
7. Barreiros H, Azevedo J, Santo I. Evolução da infeção por *Neisseria gonorrhoeae* numa população da consulta de DST do centro de saúde da Lapa, de 2007 a 2011. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia 2013; 71(1): 65-70.
8. Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD Jr, Sigman A, Cunningham FG. Disseminated Gonococcal Infection in Women. Obstet Gynecol 2012; 119(3):597-602
9. Acera VA, Ferrer IMB, Pozuelo C F, et al. Diagnóstico clínico y de laboratorio de la artritis gonocócica: a propósito de un caso. Revista del Laboratorio Clínico 2013; 6(1):37-40.
10. Rice PA. Gonococcal Arthritis (Disseminated Gonococcal Infection). Infect Dis Clin North Am 2005; 19(4):853-61.
11. Boletim Epidemiológico Observações INSA 2014; 3(10):25-27.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica apresentando-se como tiroidite por *Mycobacterium avium* complex

Immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as thyroiditis due to *Mycobacterium avium* complex

/ D. Póvoas¹ / J. Machado¹ / F. Maltez¹
/ L. Matos²

¹Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital de Curry Cabral

²Serviço de Endocrinologia, Hospital de Curry Cabral

Patrocínios:

Este trabalho foi realizado sem o patrocínio de qualquer entidade

Correspondência:

Diana Póvoas

Interna do Internato Complementar de Infeciologia

Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital de Curry Cabral

Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Rua da Beneficência, 8

1069-166 Lisboa

Telef: [351] 21 792 42 80

Fax: [351] 21 792 42 81

email: d.povoas@gmail.com

Artigo recebido em

07/02/2015

Artigo aceite para publicação em

09/03/2015

/ Resumo

A síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS) caracteriza-se por uma resposta inflamatória intensa e exacerbada após início de terapêutica antirretrovírica combinada (cART). A IRIS associada à infeção por *Mycobacterium avium* complex (MAC) causa geralmente necrose caseosa de uma única região linfática.

Os autores descrevem um caso invulgar de tiroidite infecciosa por MAC após início de cART. Foi isolado *Mycobacterium avium* complex no exame cultural de material de nódulo da tiroideia obtido por punção aspirativa. A par dos casos descritos de linfadenite por MAC e de doença tiroideia autoimune em associação com a IRIS, este caso documenta uma apresentação extremamente rara de tiroidite por *M. avium* complex.

Palavras-chave: MAC, SRIS, VIH

/ Abstract

The immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is characterized by an intense and overwhelming inflammatory response after initiation of combination antiretroviral therapy (cART). IRIS associated with infection due to *Mycobacterium avium* complex (MAC) frequently causes caseous necrosis focalized to a single lymphatic region.

We report an unusual case of infectious thyroiditis due to MAC after cART introduction. *Mycobacterium avium* complex was isolated from tissue culture of thyroid node aspiration. Along with case reports of localized lymphadenitis due to MAC and thyroid autoimmune disease in association with IRIS, this case documents a very rare presentation of *M. avium* complex thyroiditis.

Keywords: MAC, IRIS, HIV

/ Introduction

The immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is characterized by the increase of immune cells affected by HIV infection, regeneration of lymphoid organs, restoration of pathogen specific T, B and NK cell responses, along with regulation of the reconstituted immune system after combination antiretroviral therapy (cART) introduction. The final result is an immune response that is "protective" in character but that due to its excessive degree, may be immunopathological, probably because it is inadequately regulated¹. IRIS may present as paradoxical clinical aggravation of a previously diagnosed illness or unmasking of an, until then, latent previously quiescent infection².

In theory, any pathogen that can cause an opportunistic infection as a result of failure of cellular immune response may cause IRIS. Whilst infection by opportunistic agents in advanced immunodeficiency disease is the result of impaired cellular immune responses to pathogen replication control, in IRIS the underlying mechanism is often caused by the restoration of protective pathogen-specific cellular immune responses. This is usually associated with a decrease in the plasma HIV RNA level and frequently accompanied by an increase in circulating CD4+ T cell count and reinforced pathogen-specific cellular immune response¹. IRIS likelihood and intensity depend mostly on the degree of immunosuppression previously to cART introduction and the rate of declining HIV viral load once cART is started.

/ Case Report

A 46-year old white Portuguese HIV-infected female patient diagnosed in 2010, had been previously admitted to our Unit due to fever and pancytopenia. She had congenital deafness and cognitive impairment. She presented virological and immunologic failure due to irregular cART compliance and extensive antiretroviral drug resistance. In the past, she had had several

opportunistic infections, including pulmonary pneumocystosis, cerebral toxoplasmosis and cytomegalovirus (CMV) chorioretinitis.

On admission, she was febrile (38.5°C) and hypotensive (BP 82/54 mmHg), malnourished, pale, dehydrated, with palpable bilateral cervical and axillary microadenopathies and enlarged liver and spleen. The diagnostic evaluation led to *Mycobacterium avium* complex (MAC) disseminated infection diagnosis after isolation of *M. avium* complex in bone marrow and urine cultures. The patient started therapy with rifampin, ethambutol, clarithromycin and ciprofloxacin. At this time (table 1), the patient had a CD4+ T cell count of 8 cells/ μ L (6%) and an HIV-1 viral load of 31319 copies/mL. Approximately two weeks after successful antibacillary therapy, she was started on cART with etravirine, raltegravir and darunavir/ritonavir. Around two weeks after cART was commenced, she presented high fever along with a tender thyroid nodule on the right lobe. Laboratory reevaluation in this period revealed a striking rise of the CD4+ T cell count up to 80 cells/ μ L (30%) and a dramatic decrease in the HIV-1 viral load to 90 copies/mL.

The results of laboratory results are summarized on tables 1, 2 and 3.

The CT-scan of the neck confirmed the presence of a nodule of the thyroid lobe (Figure 1) with a peripheral calcification and ultrasound guided fine needle aspiration (US-FNA) cytology of this node was performed. Cytology result showed a benign colloid goiter and a non-tuberculous mycobacteria identified as *Mycobacterium avium* complex was isolated from tissue culture. Anti-thyroid antibodies were negative and there were no changes in thyroid function tests (table 3).

Exhaustive complementary exams were performed, thereby excluding other focalized infections. Antibacillary drugs and cART were maintained and the patient eventually improved and fever disappeared.

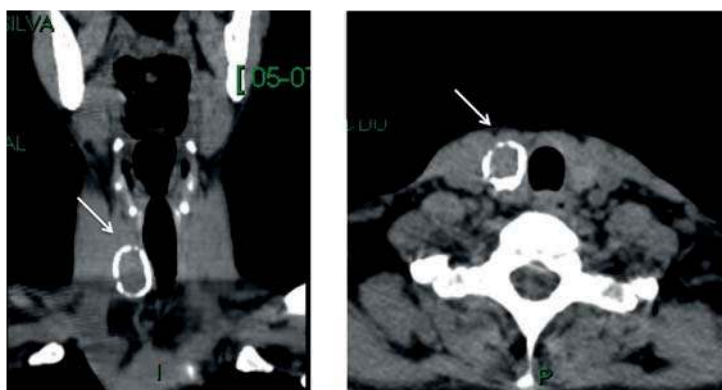


Figure 1 – Cervical TC scan: a nodule with peripheral calcification is visible on the thyroid right lobe (arrow)

Table 1 – Hematology and blood chemistry

WBC	2.2X10 ⁹ /L	Platelet count	95x10 ⁹ /L
Neutrophils	75.9 (1.3)	ESR (mm)	122
Lymphocytes	13.0 (0.3)	Blood chemistry	
Monocytes	7.4 (0.2)	Glucose (mg/dL)	82
Eosinophils	3.4 (0.1)	Urea nitrogen (mg/dL)	25.0
Basophils	0.3 (0.0)	Creatinine (mg/dL)	0.6
Erythrocyte count	2.33x10 ¹² /L	AST (GOT) (U/L)	16
Hemoglobin (g/dL)	7	ALT (GPT) (U/L)	13
Hematocrit (%)	20.7	Alkaline phosphatase (U/L)	236
VGM (fL)	88.8	GGT (U/L)	166
HCM (pg)	30		

Table 2 – Virological and immunologic course

HIV-1 RNA (copies/mL)	
Previous to cART	31319 (4.49 log)
30 days after cART	90 (1.95 log)
CD4+ T cell (/μL)	
Previous to cART	8 (6%)
Post-cART	80 (30%)

Table 3 – Thyroid evaluation

Anti-thyroglobulin antibodies	Negative
Anti-TSH receptor antibodies	
Anti-peroxidase antibodies	
TSH (U/mL)	2.68
T4 (free) (ng/dL)	1.1

/ Discussion

Disseminated infection due to *M. avium* complex is an AIDS-defining illness that occurs most frequently in severely immunosuppressed patients with CD4+ T cell count less than 50 cells/ μ L and correlates with significant morbidity and decreased survival. Patients with MAC infection may develop IRIS after beginning of cART, the first cases being reported back in 1992, in HIV patients treated with zidovudine monotherapy³. Some studies report an incidence as high as 31% of IRIS in MAC infection cases after commencement of ART⁴. Contrary to the disseminated process commonly seen in advanced AIDS patients, MAC infection related to IRIS usually consists of localized infection, commonly caseous necrosis of a single lymphatic region, with mycobacteremia rarely being demonstrated although lymph nodes cultures are usually positive for *M. avium* complex^{2,5}.

In this case report, MAC disseminated infection initially presented with long-lasting fever, pancytopenia and enlarged liver and spleen. Successful diagnosis was established after cultural MAC isolation on bone marrow blood and urine cultures. After successful start of mycobacterial infection treatment, cART introduction was prioritized due to patient's severe immunosuppression, leading to gradual restoring of immune function along with favorable virological response. The temporal relationship between cART introduction and subsequent deterioration with fever reappearance concurrent with de novo cervical swelling, along with MAC culture isolation from thyroid nodule aspirate obtained through US-FNA, support the diagnosis of MAC thyroid infection associated IRIS. Localized painful lymphadenitis is usually described in MAC infection in IRIS, however cervical CT-scan showed only some enlarged cervical lymph nodes without any evidence of acute inflammation or caseous necrosis. The asymmetrical thyroid involvement seen in this case report is not unusual in infectious thyroiditis and

the calcification surrounding the thyroid nodule may have been due to previous focalization of other opportunistic infection, such as pneumocystosis, which the patient had had in the past. An experienced endocrinologist performed US-FNA and cultural isolation of MAC in the material obtained through this procedure, despite four weeks of antibiologic treatment, confirms resurgence of an infectious focalization from a previous disseminated infection in the setting of IRIS. Blood cultures were negative, supporting the focal character of this infection. In this context, US-FNA contamination is not plausible and MAC isolation in thyroid material obtained is, in no doubt, due to this gland infection by MAC.

Although other forms of IRIS-related MAC infections have been described, such as necrotic subcutaneous nodules, osteomyelitis, bursitis, granulomatous hepatitis, paravertebral abscesses, brain abscess, worsening lung infiltrates or intestinal involvement⁶⁻⁸, to our knowledge, this may be the first report in the available English literature of IRIS with MAC thyroiditis.

Thyroid involvement by opportunistic pathogens or HIV-related malignancies was frequently recognized in the pre-HAART (highly active antiretroviral therapy) era and has dramatically decreased since the use of antiretroviral drugs. Infections in the literature shown to be associated with thyroid dysfunction include *Pneumocystis jirovecii*, *Coccidioides*, *M. tuberculosis* and *Cryptococcus neoformans*^{9,10}. However, this type of thyroid disease rarely occurs in IRIS. Most frequently, autoimmune thyroiditis and late Graves Disease may be seen after immune reconstitution (8–48 months), probably due to immunologic deregulation, enhanced T-cell receptors expansion and autoantibodies production^{1,9,11,12}. The infectious or malignant thyroid involvement is confirmed by culture and/or biopsy, safely performed through fine needle aspiration.

After cART introduction, the diagnostic approach of uncommon manifestations such as unmasking infections, autoimmune diseases or tumors, strongly suggestive of IRIS, relies on the challenge of excluding opportunistic infection treatment failure and adverse reactions to medication.

In our case, the patient had several IRIS-predisposing factors: HIV viral load rapidly declining after cART was started (expressed by a decrease in HIV RNA superior to 99% in 4 weeks), low CD4+T cell count (nadir of 8 CD4+T cells/ μ L), presence of a disseminated infectious process and cART introduction shortly after infection treatment was started. All these characteristics are in order to the most common IRIS risk factors in MAC co-infected HIV patients⁵.

In this case report, the maintenance of antibacillary drugs, as well as cART, was favorable, and complete resolution of recrudescence fever and cervical swelling were observed. The complete clinical resolution, outcome of the treatment strategy, reinforces the diagnosis of IRIS associated MAC thyroiditis, since it would not be likely to expect complete recovery if the symptoms were in no relation with thyroid MAC infection. Such therapeutic approach is in accordance with the main recommendations regarding IRIS management that advise opportunistic infection treatment and non-discontinuance of cART. However, its discontinuance may be contemplated in potentially fatal IRIS or when long-term sequelae are possible due to localized symptoms. In these cases, anti-inflammatory drugs and corticosteroids should be cautiously used.

Prophylactic MAC therapy, commonly used in severely immunosuppressed patients, doesn't seem to prevent MAC IRIS¹³.

/ Conclusion

This case reports an uncommon presentation of IRIS, characterized by thyroiditis due to *M. avium* complex infection in an HIV-1 infected patient with advanced immunosuppression and multiple opportunistic infections in the past.

After the exhaustive complementary investigation performed, a clear association was safely established between signs and symptoms, identification of *M. avium* complex in thyroid aspirate and recent cART introduction resulting in virological control and immunological improvement. The absence of potentially fatal or severe complications allowed for the maintenance of cART and antibacillary drugs, along with favorable clinical outcome and without requirement of adjunct therapies.

The presence of advanced immunosuppression, along with active opportunistic events treatment, should alert the clinician for the possibility of IRIS, as well as atypical clinical presentations of this syndrome once cART is started.

This unusual case illustrates the polymorphism of IRIS wide spectrum of clinical presentations, as well as the importance of invasive diagnostic procedures so that the correct therapeutic approach is pursued.

/ Bibliography

1. French MA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):101-7.
2. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2000;133(6):447-54.
3. French MAH, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS*. 1992;6:1293-7.
4. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, Clinton White AJ et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19:399-406
5. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:1615-27.
6. Shellburne SA, Hamill RJ. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *AIDS Rev* 2003;5:67-79
7. C Fortin, D Rouleau. Cerebral Mycobacterium avium abscesses: Late immune reconstitution syndrome in an HIV-1-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(3):187-9.
8. Lee YC, Lu CL, Lai CC, Tseng YT, Sun HY, Hung CC. Mycobacterium avium complex infection-related immune reconstitution inflammatory syndrome of the central nervous system in an HIV-infected patient: Case report and review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(1):68-72.
9. Parsa AA, Bhangoo A. HIV and thyroid dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Jun;14(2):127-31.
10. Jinno S, Chang S, Jacobs MR. Coccidioides thyroiditis in an HIV-infected patient. *J Clin Microbiol*. 2012;50(7):2535-7.
11. Crum NF, Ganesan A, Johns ST, Wallace MR. Graves' disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. *AIDS*. 2006;20:466-9.
12. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Grave's Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat*. 2011; 2011:743597. doi: 10.1155/2011/743597. Epub 2011 Jul 25.
13. Phillips P, Chan K, Hogg R, Bessuille E, Black W, Talbot J et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of highly active antiretroviral therapy: evaluation of a provincial program. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:371-8.

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Tuberculose disseminada com envolvimento da suprarrenal: a propósito de um caso clínico

Disseminated tuberculosis and adrenal insufficiency: a case report

/ Flor de Lima, B.¹ / Bernardino, V.²
/ Cardoso S.³ / Rangel, R.⁴ / Manata MJ.⁵
/ Correia F.⁵ / Maltez F.⁶

¹ Interna do Internato Complementar de Doenças Infeciosas

² Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

³ Especialista de Doenças infecciosas

⁴ Especialista de Endocrinologia

⁵ Assistente hospitalar graduada de Doenças Infeciosas

⁶ Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral

^{1,3,5,6} Serviço de Doenças infecciosas do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central

² Serviço de Medicina Interna 2 do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central

⁴ Serviço de Endocrinologia do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Lisboa Central

Correspondência:

Bárbara Flor de Lima

Morada: Rua da Beneficência nº8

1069-166 Lisboa

email: barbara.flordelima@gmail.com

/ Resumo

A insuficiência da suprarrenal (SR) é, nos dias de hoje, maioritariamente de etiologia autoimune, contudo, há que considerar, também, as causas infecciosas, nomeadamente a tuberculose. Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 86 anos, do sexo masculino que recorreu ao serviço de urgência por quadro consumptivo. Encontrava-se emagrecido, com hipotensão ortostática e sem outras alterações relevantes ao exame objetivo. Os exames complementares de diagnóstico mostravam hiponatremia, padrão micronodular na telerradiografia de tórax, nódulos bilaterais nas glândulas suprarrenais e múltiplos abscessos para-vertebrais associados a espondilodiscite. Os exames microbiológicos e endocrinológicos confirmaram o diagnóstico de TB disseminada com envolvimento pulmonar, mediastínico, ósseo e determinando insuficiência das suprarrenais, tendo iniciado terapêutica antibacilar e posteriormente hidrocortisona, com melhoria do estado clínico. O envolvimento das SR em doentes com TB está bem caracterizado, contudo, a insuficiência da SR secundária não é frequente, pelo que será importante considerar este diagnóstico em doentes com TB disseminada, particularmente quando a hiponatremia e a hipotensão postural persistem, apesar da introdução de terapêutica antibacilar.

Palavras-chave: Tuberculose disseminada, hiponatremia, insuficiência da suprarrenal

/ Abstract

Nowadays the majority of the adrenal insufficiency cases have an immune cause. However, we have to consider the possibility of an infectious disease, mainly tuberculosis. The authors report a case of an 86 year-old male patient, previously healthy, with adynamia and weight loss in the previous two months. At the admission to the hospital orthostatic hypotension was present and the remaining

Artigo recebido em

23/03/2015

Artigo aceite para publicação em

11/05/2015

physical exam was unremarkable. From the workup, it is documented hyponatremia, bilateral nodules in adrenal glands, as well as a mediastinic mass, paravertebral abscesses and a miliary pattern in the lungs. From the mycobacterial culture and endocrinologic workup the diagnosis of disseminated tuberculosis associated with adrenal insufficiency was made. He got on TB therapy, lately associated with hydrocortisone, with clinical improvement. The involvement of the adrenal glands by M. tuberculosis is well documented. However, adrenal insufficiency is not common. It is important to consider this diagnosis in patients with disseminated tuberculosis, with persistent hyponatremia and/or maintained postural hypotension after anti tuberculosis treatment introduction.

Keywords: Disseminated tuberculosis, hyponatremia, adrenal insufficiency

/ Introdução

A primeira descrição de insuficiência da suprarrenal (ISR) foi feita por Thomas Addison, em 1855. Nessa altura, a tuberculose (TB) era a principal causa de destruição bilateral da suprarrenal (SR)¹, resultante da disseminação hematogénea de *Mycobacterium tuberculosis*. Curiosamente, num estudo recente, em Itália, que incluiu 633 doentes com doença de Addison verificou-se que a TB era a causa de ISR em apenas nove, enquanto, na maioria dos doentes (77%), havia a presença de autoanticorpos². Por outro lado, uma publicação da Índia reporta uma prevalência de doença de Addison, secundária a TB, de cerca de 43%³. Outros reportam um aumento do volume da suprarrenal em doentes com TB pulmonar, embora, nenhum dos 45 indivíduos, incluídos neste estudo, tivesse ISR⁴. A ISR poderá ser, ainda, secundária à terapêutica, nomeadamente, com rifampicina, por aumento da degradação do cortisol, secundário à indução das enzimas hepática⁵.

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 86 anos de idade, caucasiano, Português, parcialmente dependente para as atividades da vida diária nos três meses que antecederam o internamento. Não tinha antecedentes pessoais de relevo, salientando-se, apenas, o facto de ser ex-fumador (carga tabágica 60 unidades maço-ano) e de não fazer, habitualmente, qualquer medicação.

Estava referenciado e era acompanhado em consulta de Cirurgia Geral por litíase vesicular múltipla com espessamento da parede vesicular, onde, por queixas associadas de anorexia, astenia e perda ponderal não quantificada, fora solicitada Tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica duas semanas antes do internamento.

Recorre ao Serviço de Urgência (SU) no dia 10/04/2013 por manutenção das queixas e por apresentar quadro de duas a

três dejeções diarreicas diárias, sem sangue, muco ou pus, com duas semanas de evolução, acompanhadas de dor abdominal, tipo cólica, nos quadrantes esquerdos, sem outra sintomatologia associada. No exame objetivo, à admissão, salientava-se emagrecimento, coloração normal da pele e mucosas, desidratação e hipotensão ortostática hipodiastólica (TA em decúbito: 135/96mmHg, medida no braço esquerdo (BE), FC 75bpm; TA em ortostatismo: TA 90/35mmHg, FC 95bpm, BE), sem dificuldade respiratória (saturação de oxigénio de 100% com FiO2 21%) e apirexia, sendo a auscultação cardiopulmonar e o exame neurológico normais.

Do estudo analítico realizado no SU destacava-se leucograma sem alterações, hiponatremia de 128 mEq/L, caliémia de 4,9 mEq/L, creatinina de 1,1 mg/dL (taxa de filtração glomerular estimada de 58mL/h), proteína C reativa de 4,9 mg/dL e sedimento urinário com leucocitúria. De acordo com o relatório da TC, realizada em ambulatório, foi identificada volumosa massa loculada, com realce parietal pós-contraste, com localização mediastínica, paravertebral bilateral, ocupando a sua dependência posterior e média numa extensão entre o opérculo esternal e a divisão carinal, medindo 79 x 88 mm de maiores diâmetros. A massa estava em contato com as estruturas mediastínicas envolventes, nomeadamente o esófago e a traqueia, não condicionando obliteração ou desvio lateral da coluna aérea, bem como com os ápices pulmonares bilateralmente, embora com maior expressão à direita. Era evidente o contato com o corpo vertebral adjacente e com os espaços discais. Os aspetos observados sugeriam coleções abcedadas, podendo corresponder a espondilodiscite, com abscessos paravertebrais. A avaliação pleuropulmonar mostrou padrão parenquimatoso micronodular miliar bilateral, sugestivo de TB pulmonar com disseminação hematogénea, e sinais de paquipleurite à esquerda (imagem 1). Relativamente ao abdómen salientava-se litíase biliar múltipla, já conhecida, com ligeiro espessamento parietal vesicular, aspetos sugestivos de processo de colecistite crónica, massa na glândula suprarrenal esquerda, medindo cerca de 64 x 35 mm, heterogeneamente captante

(imagem 2), suprarrenal direita globosa com nódulo medindo cerca de 18 mm e esplenomegalia moderada, de parênquima homogêneo.

Foi colocada a hipótese diagnóstica de TB disseminada, com atingimento pulmonar, ósseo e envolvimento bilateral das suprarrenais. Ficou internado no Serviço de Doenças Infeciosas.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados em internamento, salientava-se a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes no exame direto na expectoração, persistentemente negativa. A serologia para vírus da imunodeficiência humana era negativa. Para melhor esclarecimento da etiologia das lesões visualizadas na TC, realizou Ressonância Magnética (RM) da coluna dorsal e lombar, ao 6.º dia de internamento, com alteração do sinal interessando os corpos vertebrais de D1 e D2 e o disco intersomático, confluentes, com reforço de sinal após contraste; coexistiam volumosas coleções paravertebrais anteriores de conteúdo líquido, com reforço periférico de contraste, compatíveis com coleções abcedadas que se estendem de C7 a D5 e componente intracanal; era ainda possível a visualização de estenose do canal raquidiano central mais acentuada em C3/C4 e C5/C6. Guiada por TC foi realizada punção aspirativa da massa mediastínica com pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes em exame direto, que foi negativa. Efetuou broncofibroscopia com colheita de lavado broncoalveolar (LBA) cujo teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) para *M. tuberculosis* foi positivo. Iniciou, presuntivamente, terapêutica antibacilar com isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida ao 12.º dia de internamento. O exame cultural para micobactérias no LBA e no tecido aspirado da massa mediastínica em meio Bactec TB foi positivo para *M. tuberculosis*, mostrando o TSA que era sensível aos antibacilares de primeira linha. Na urina e no sangue o exame

cultural para micobactérias foi negativo.

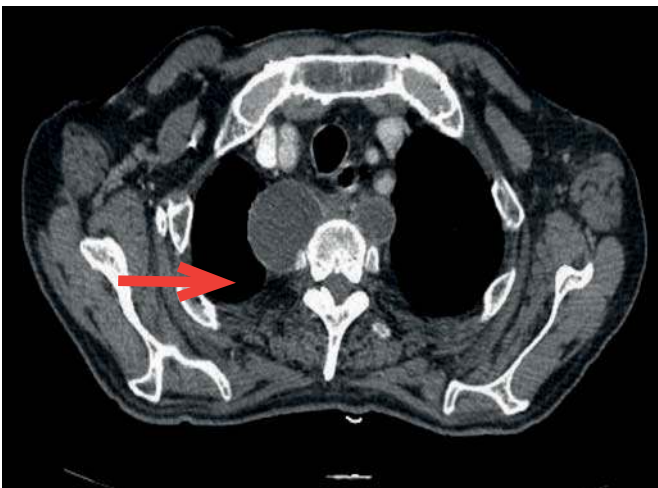
No estudo funcional das SR, o doseamento de catecolaminas e metanefrinas urinárias era normal e o doseamento de cortisol sérico, após 1mg de dexametasona, era de 3,4 ug/dl.

Durante o internamento objetivamos vários episódios de hipotensão ortostática hipodiastólica (descida de pressão sistólica > 55mmHg e de pressão diastólica > 35mmHg, após levantar, com variação de pulso de 15bpm), por vezes, com episódios de síncope, tendo realizado TC crânio-encefálico que evidenciou padrão de leucoencefalopatia microangiopática, eletrocardiograma e ecocardiograma que revelaram válvulas aórtica e mitral fibrosadas, e função sistólica do ventrículo esquerdo globalmente diminuída com hipocinesia global.

No 15.º dia de internamento a RM abdominal confirmou a presença de lesões ocupantes de espaço nas suprarrenais com 21x13mm e 34 x 27 mm, respetivamente, à direita e à esquerda, que se apresentavam como lesões hipointensas em T1 sem modificação na intensidade de sinal em fase e fora de fase, excluindo-se o diagnóstico de adenoma (imagem 3).

Por hipotensão ortostática e hiponatremia mantidas foram realizados doseamentos de cortisol sérico às 8 horas da manhã, que foi de 14,4ug/dl (normal 5-25 ug/dl); de ACTH, que foi de 291 pg/ml (valor normal <46 pg/ml), de creatinina 1,1mg/dl, de natremia 133mEq/L, de caliemia 4,3mEq/L e de glicose de 71mg/dl, admitindo-se o diagnóstico de insuficiência parcial da SR.

Foi medicado com hidrocortisona 30mg/dia, cerca de quatro semanas após o diagnóstico de TB, assistindo-se a melhoria do estado geral e do perfil tensional, e a normalização da hiponatremia. Teve alta referenciado para as consultas de Infeciologia e de Endocrinologia.



(a)

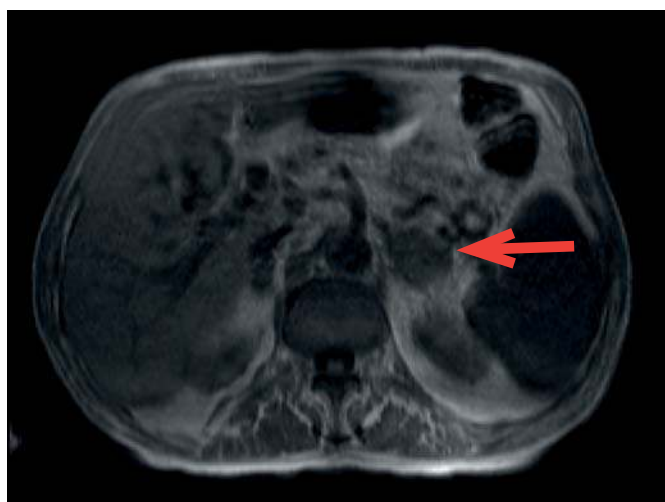


(b)

Imagem 1 – TC: a) Abscessos paravertebrais à esquerda; b) Padrão parenquimatoso micronodular miliar bilateral.



Imagem 2 – TC: Abscesso da glândula suprarrenal esquerda, medindo cerca de 64 x 35 mm, com captação heterogênea de contraste.



(a)



(b)

Imagem 3 – Nódulo da SR esquerda. RMN T1 axial fase (a) e fora de fase (b).

/ Discussão

De acordo com algumas publicações, o envolvimento da SR, em geral, bilateral (70%) [6], está presente em cerca de 6% dos doentes com TB. Na maioria dos casos (93%), documenta-se envolvimento concomitante de outras localizações, principalmente a nível pleuropulmonar⁷. Assim, será importante considerar o diagnóstico de TB da SR em doentes com TB disseminada ou história progressa de TB.

No caso descrito, foi confirmado o diagnóstico de espondilodiscite e abscessos paravertebrais por *M. tuberculosis*, assim como o envolvimento pulmonar, admitindo-se ainda disseminação hematogênea da infecção, tendo em conta o padrão miliar das lesões no parênquima pulmonar. Os nódulos das glândulas SR, foram integrados no diagnóstico de TB disseminada, tendo em

conta o quadro clínico.

Os sintomas gerais, inespecíficos (astenia, anorexia, adinamia, fraqueza muscular e emagrecimento), foram, inicialmente, associados ao quadro clínico de TB disseminada. Neste caso, o diagnóstico de ISR poderia ter passado despercebido, mas a hiponatremia, frequentemente associada à TB, num contexto de síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH), impunha, neste caso, o diagnóstico diferencial com ISR⁸, tanto mais, que não se verificou melhoria da mesma após a introdução da terapêutica com antibacilares.

Também a intercorrência de episódios de hipotensão postural hipodiastólica e de síncope, após o início de terapêutica antituberculosa, em associação com a hiponatremia grave e a evidência imagiológica de envolvimento bilateral das SR,

reforçou a hipótese diagnóstica de ISR, que se confirmaria laboratorialmente.

O início de terapêutica com hidrocortisona associou-se a melhoria progressiva do quadro clínico e do estado geral do doente, permitindo o início de programa de reabilitação motora.

A propósito deste caso, os autores chamam a atenção para a importância de avaliação da função SR nos casos de TB disseminada com evidência imagiológica de envolvimento das

glândulas SR, assim como, quando não se verifica melhoria da sintomatologia geral ou regressão da hiponatrémia, após o início da terapêutica específica para a tuberculose.

Por fim, acrescenta-se que num caso de TB disseminada, em doente idoso, como o descrito, o tratamento em ambulatório é complexo e prolongado, e de difícil gestão por parte dos cuidadores, pelo que levanta a importante questão de ponderar o internamento em unidade de cuidados continuados temporários.

/ Referências:

1. Addison T. On the constitutional and local effects of diseases of the supra-renal capsules. Kelly EC Editor. Medical Classics London: Williams and Wilkins; 1937; p. 244-93.
2. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(6): 773-84; doi: 10.1530/EJE-13-0528.
3. Agarwal G, Bathia E, Pandey R and Jain SK. Clinical profile and prognosis of Addison's disease in India. *Natl Med J India.* 2001; 14(1):23-5.
4. Laway BA, Khan I, Shah BA, Choh NA, Bhat MA, Shah ZA. Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: response to treatment with antitubercular therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79(3):321-5; doi:10.1111/cen.12170.
5. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983; 286(6369):923-5.
6. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(5):633-9.
7. Nomura K, Demura H and Saruta T. Addison's disease in Japan: characteristics and changes revealed in a nationwide survey. *Intern Med.* 1994; 33(10): 602-6.
8. Kinjo T, Higuchi D, Oshiro Y, Nakamatsu Y, Fujita K, Nakamoto A et al. Addison's disease due to tuberculosis that required differentiation from SIADH. *J Infect Chemother.* 2009; 15(4): 239-42. doi: 10.1007/s10156-009-0690-z.

CARTA AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

Vacina BCG em Portugal: dois casos de BCGite resistente à Isoniazida e Pirazinamida

BCG vaccine in Portugal: two cases of BCGitis resistant to Isoniazid and Pyrazinamid

/ H. Peres¹ / H. Choon¹ / M. Pinto²
/ R. Barros³

¹ Assistente Graduado de Patologia Clínica

² Assistente Senior de Patologia Clínica

³ Diretora da Área de Bidiagnóstico do Centro Hospitalar Lisboa Central

Laboratório de Microbiologia, Serviço de Patologia Clínica. Centro Hospitalar de Lisboa Central. Lisboa. Portugal

Patrocínios:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo

Correspondência:

Helena Peres

Avenida das Forças

Armadas, n.º 133, lote D, 7D. 1600-081 Lisboa

email: peresmariahelena@gmail.com

Artigo recebido em

08/05/2015

Artigo aceite para publicação em

17/06/2015

/ Resumo

Em Portugal a vacina BCG faz parte do Programa Nacional de Vacinação para todos os recém-nascidos, salvo contra-indicações específicas. A vacina BCG é constituída por uma estirpe viva e atenuada de *Mycobacterium bovis*, Bacilo Calmette-Guérin, com resistência intrínseca à Pirazinamida. Em Portugal apenas está autorizada pelo Infarmed a vacina BCG-SSI (estirpe Dinamarquesa 1331), com uma CIM para a Isoniazida de 0.4mg/l, considerada de Suscetibilidade Intermédia pelo laboratório fabricante da vacina (Statens Serum Institute).

As complicações da vacinação com a BCG são raras e sem gravidade na maior parte dos casos. No entanto, em situações graves de alterações da imunidade congénita ou adquirida, aumenta não só o risco de complicações locais como o de complicações extrarregionais ou mesmo disseminação da vacina (BCGite disseminada), rara e associada a alta taxa de mortalidade. Na abordagem clínica destes casos é recomendada a utilização de terapia múltipla com antibacilares. Apresentamos dois casos de BCGite em crianças (Linfadenite e BCGite disseminada), com isolamento no Laboratório de Microbiologia do CHLC de estirpes BCG resistentes à Isoniazida (baixo nível) e Pirazinamida, Os autores alertam para a utilização em Portugal de uma vacina BCG que apresenta resistência de baixo nível à Isoniazida, característica que na sua opinião não deve ser menosprezada quando necessário instituir terapêutica empírica antibacilar.

Palavras-chave: Vacina BCG; BCGite; resistência de baixo nível à Isoniazida

/ Abstract

BCG vaccination in Portugal is part of the National Immunization Program for all neonates, except in some specific situations. BCG vaccine is a live attenuated vaccine derived from *Mycobacterium bovis*, Bacille Calmette-Guérin, intrinsically resistant to Pyrazinamide. In Portugal the only authorized vaccine is the BCG Denmark strain 1331, with a MIC of 0.4mg/l MIC for Isoniazid, considered to be of

Intermediate Susceptibility, as documented by the manufacturer (Statens Serum Institute).

Complications following BCG vaccination are rare and not severe most of the time. However, in individuals with primary or acquired immunodeficiency, the risk of local adverse reactions rises, as well as extra-regional and even disseminated BCGitis, extremely rare and with a high mortality rate. It is highly recommended in these situations the use of multiple antituberculous drugs.

We present two BCGitis cases in children (lymphadenitis and disseminated BCGitis), with isolation of BCG strains resistant both to Isoniazid (low-level) and Pyrazinamide in Laboratório de Microbiologia, CHLC.

The authors highlight the use in Portugal of a low-level Isoniazid resistant BCG vaccine, a fact that should be taken into account when selecting empirical antituberculous treatment for BCG complications.

Key-words: BCG Vaccine; BCGitis; Low-level Isoniazid resistance

/ Introdução

A vacina BCG é a única vacina existente atualmente para a imunização contra a tuberculose. Em Portugal a vacina BCG faz parte do Plano Nacional de Vacinação para todos os recém-nascidos, salvo contra-indicações específicas¹. Este programa de vacinação está também em vigor noutros países da Europa (Irlanda, Bósnia/Herzegovina, Bulgária, Croácia, Eslováquia, Estónia, Hungria, Polónia, Roménia, Sérvia) e na maior parte dos países Africanos e da América Central e do Sul².

A vacina BCG é constituída por uma estirpe viva e atenuada de *Mycobacterium bovis*, Bacilo Calmette-Guérin, com resistência intrínseca à Pirazinamida. A vacina BCG utilizada em Portugal, BCG SSI (estirpe Dinamarquesa 1331) comercializada desde 2007, contém informação do laboratório fabricante (Statens Serum Institute) sobre as CIM (Concentrações Inibitórias Mínimas) para os diferentes fármacos antituberculosos, sendo a CIM para a Isoniazida de 0.4mg/l. A estirpe é considerada pelo próprio laboratório fabricante como uma estirpe de Suscetibilidade Intermédia à Isoniazida e Resistente à Pirazinamida^{3,4,5}.

Em doentes imunocompetentes a maior parte das complicações da vacinação apresenta-se sem gravidade. Estão descritas reações adversas locais/regionais, linfadenites supurativas ou abscessos (BCGite) que evoluem benignamente, necessitando em alguns casos de abordagem cirúrgica^{6,7,8,9}. Em situações graves de alterações da imunidade congénita ou adquirida, no entanto, pode haver complicações extrarregionais (BCGite extrarregional) ou mesmo disseminação da vacina (BCGite disseminada), extremamente rara, associada a alta taxa de mortalidade, e que obrigam a terapêutica múltipla antibacilar^{6,9,10,11,12,13}.

Apresentamos dois casos clínicos de BCGite com isolamento, no Laboratório de Microbiologia do CHLC, de estirpes BCG resistentes à Isoniazida e Pirazinamida.

/ Caso Clínico 1

Criança de 4 meses de idade, sexo masculino, que recorreu à Urgência de Pediatria Cirúrgica do Hospital de Dona Estefânia proveniente do Hospital de Tomar por tumefação supraclavicular esquerda com uma semana de evolução, medicada com amoxicilina/ácido clavulânico. Hipótese de diagnóstico: BCGite.

Foi colhido exsudado da tumefação por aspiração e enviado ao laboratório de Microbiologia do CHLC para pesquisa de micobactérias, com exame direto e cultural.

A pesquisa de BAAR (bacilos ácido-álcool resistentes) no exame direto do exsudado foi negativa. Após cultura no sistema Bactec™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, MD) obteve-se crescimento de uma estirpe de micobactéria cuja identificação inicial por teste rápido de imunocromatografia (BD MGIT™ Tbc Identification Test) foi negativa para o complexo *M. tuberculosis*. A estirpe foi seguidamente identificada por tecnologia molecular (GenoType MTBC Hain Lifescience) como estirpe BCG. O antibiograma realizado no sistema Bactec™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, MD) revelou resistência à Isoniazida (0.1µg/ml) e à Pirazinamida (100 µg/ml). O teste de detecção molecular da resistência à Isoniazida e Rifampicina (GenoType MTBDRplus Hain Lifescience) realizado na cultura não evidenciou qualquer mutação no gene *katG* ou *inhA*.

O doente teve alta no próprio dia para o centro de saúde da zona de residência, mantendo a terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico. Desconhece-se a evolução clínica do doente.

/ Caso Clínico 2

Criança de 6 meses de idade, sexo masculino, que recorreu à Urgência de Pediatria Médica do Hospital de D. Estefânia, por quadro de tosse e febre com duas semanas de evolução. À observação, doente pálido, cianosado, pouco reativo, apresentando exantema petequeal, cicatriz BCG exuberante, sem adenomegalias palpáveis. Sem antecedentes pessoais relevantes à exceção de exantema micropapular disperso. No exame objetivo, diminuição global do murmúrio vesicular, Sat O₂ 65%. Foi internado nos Cuidados Intensivos Pediátricos com a hipótese de diagnóstico de Sepsis meningocócica e ARDS. Durante o internamento apresentou agravamento respiratório com necessidade crescente das necessidades de oxigénio e de ventilação. De destacar na terapêutica instituída, antibioticoterapia e antibacilares (Isoniazida, Rifampicina, Etambutol e Levofloxacina), iniciados após resultado laboratorial do TAAN (Teste de Amplificação dos Ácidos Nucleicos) positivo para o complexo *Mycobacterium tuberculosis* no sangue e no suco gástrico.

A pesquisa de BAAR (bacilos ácido-álcool resistentes) no exame direto do suco gástrico e do LCR (líquido cefalo-raquidiano) foi negativa. No exame cultural para micobactérias do suco gástrico e do LCR realizado no sistema Bactec™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, MD), obteve-se crescimento de uma estirpe de micobactéria cuja identificação inicial por teste rápido de imunocromatografia (BD MGIT Tbc Identification Test) foi negativa para o complexo *M. tuberculosis*. A estirpe foi seguidamente identificada por tecnologia molecular (GenoType MTBC Hain Lifescience) como estirpe BCG. O antibiograma realizado no sistema Bactec TM MGIT TM 960 (Becton Dickinson, MD) revelou resistência à Isoniazida (0.1 µg/ml) e à Pirazinamida (100 µg/ml). O teste de deteção molecular da resistência à Isoniazida e Rifampicina (GenoType MTBDRplus Hain Lifescience) realizado na cultura, não evidenciou qualquer mutação no gene *katG* ou *inhA*.

Dos restantes exames complementares realizados, de destacar a pesquisa molecular positiva para *Pneumocystis jiroveci* no Lavado Bronco Alveolar (S. Patologia Clínica, Biologia Molecular, CHLC) e o Estudo de Imunodeficiências Primárias que foi compatível com *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (Laboratório de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Nova de Lisboa).

O doente faleceu 9 dias após o internamento.

/ Discussão

A vacina BCG é das vacinas mais utilizadas em todo o mundo. É conhecida a diversidade de vacinas comercializadas, com diferenças genéticas entre as várias estirpes que conferem não só nível de proteção diferente mas também diferente suscetibilidade aos antibacilares^{13,14,15,16}. Todas as vacinas

existentes atualmente no mercado derivam da estirpe inicial BCG Pasteur de 1921, mantidas viáveis por meio de subculturas sucessivas *in vitro* em meios de cultura com características diferentes conforme o laboratório que as fabricava. Só em 1961 este processo foi substituído pela liofilização e congelação. Este procedimento terá dado origem a estirpes de BGG geneticamente diferentes distribuídas por todo o mundo^{16,17,18}. Atualmente são 5 as principais estirpes de BCG que constituem mais de 90% das vacinas existentes¹⁹, cada uma delas com características diferentes, não existindo dados suficientes para que se reconheça a superioridade de alguma dessas estirpes²⁰. A estirpe utilizada em Portugal, Dinamarquesa 1331 (bem como a vacina BCG Connaught, Sanofi Pasteur, Toronto, Canada) apresenta resistência de baixo nível à Isoniazida, documentada pelo laboratório fabricante da vacina (Statens Serum Institute) como uma estirpe de Suscetibilidade Intermédia^{3,4,5}. Em 2005, e na sequência de 5 casos de linfadenite com BCG de resistência de baixo nível à Isoniazida reportados na Holanda (que utiliza a mesma vacina Dinamarquesa), a OMS (Organização Mundial de Saúde), *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*, emitiu um relatório em que concluiu não haver justificações para alterações na política em vigor para utilização ou produção das vacinas BCG, mas alertou para a necessidade de melhorar a vigilância das complicações pós-vacinais em todo o mundo^{21,22,23}. Posteriormente, em 2009, o *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* recomendou que a suscetibilidade das vacinas BCG fosse referida pelo laboratório fabricante na embalagem da vacina, e/ ou na literatura inclusa.

Apesar de raros estão a tornar-se cada vez mais frequentes os casos de complicações da vacinação sobretudo em crianças imunodeprimidas. O tratamento das BCGites mantém-se controverso, e no caso de linfadenite é na maior parte das vezes expectante^{6,7,8}. Contudo, alguns casos referidos na literatura referem outras abordagens como a drenagem por aspiração, curetagem, excisão do gânglio, e em alguns casos tratamento com Isoniazida em monoterapia. Em crianças com deficiências da imunidade, e em todos os casos de BCGite extrarregional ou disseminada, a terapêutica recomendada inclui 4 ou mais antibacilares, bem como a realização do teste de suscetibilidade^{6,9,10,11,12,13}. Alguns autores especulam que na instituição da terapêutica empírica na maior parte dos casos não serão tidas em consideração as características das vacinas utilizadas nem o seu padrão de suscetibilidade¹⁴.

Apesar de não existirem estudos de correlação entre a concentração antibiótica crítica dos antibacilares e a resposta clínica na BCGite como existem para o *Mycobacterium tuberculosis*^{5,13,14,23}, muitos autores são de opinião que não se devem desvalorizar os resultados obtidos nos estudos de suscetibilidade nem considerá-los clinicamente irrelevantes^{6,13,14}. É assim desaconselhado iniciar tratamento empírico com Isoniazida em doentes vacinados com a vacina Dinamarquesa,

quer em monoterapia quer quando associado a outros antibacilares, podendo ser substituído por Rifampicina, Etambutol, Fluoroquinolona ou um Aminoglicosídeo. O tratamento deve ser ajustado uma vez conhecido o teste de suscetibilidade^{6,13}.

No primeiro caso clínico apresentado de Linfadenite desconhecemos a evolução clínica do doente. No segundo caso clínico apresentado, a BCGite disseminada e a presença de *Pneumocystis jiroveci* alertaram para uma provável imunodeficiência grave da criança que se veio a confirmar. A evolução extremamente rápida da situação clínica não permitiu transmitir ao clínico em tempo útil, quer a identificação quer a suscetibilidade da estirpe BCG estudada no laboratório, bem como o ajuste terapêutico adequado.

A nível laboratorial, a resistência de baixo nível verificada nas duas estirpes veio confirmar a indicação referida pelo fabricante, bem como os diversos estudos de suscetibilidade realizados a várias estirpes BCG^{13,14,15}. A pesquisa molecular da multirresistência realizada na cultura não detetou as mutações mais frequentemente associadas à resistência à Isoniazida no *Mycobacterium tuberculosis* (genes *katG* e *inhA*), muito provavelmente por estarem envolvidas outras mutações menos frequentes. Alguns autores evidenciaram a existência de uma mutação no gene *mm3*, mutação presente em todas as estirpes BCG Pasteur a partir de 1926 e que poderia ser responsável pela diminuição da sensibilidade à Isoniazida por interferir na síntese dos ácidos micólicos²⁴. Outros autores referem a existência de mutações no gene *ndh* que seria responsável pela resistência à Isoniazida e Etionamida do *Mycobacterium bovis* BCG²⁵.

Na identificação inicial das estirpes foi utilizado o teste rápido de imunocromatografia (BD MGIT Tbc Identification Test) que deteta a proteína MPT64 sintetizada pelo complexo *M. tuberculosis*. O resultado obtido, negativo para o complexo *M. tuberculosis*, veio alertar para o facto de algumas estirpes BCG não produzirem a proteína MPT64 por deleção da região RD2 e do gene respetivo^{16,24,26}, constituindo uma das limitações deste teste²⁷.

De destacar ainda a importância da genotipagem nos casos suspeitos de BCGite, já que a identificação molecular habitualmente realizada nos laboratórios apenas identifica a estirpe de micobactéria como pertencente ao complexo *M. tuberculosis*, podendo desta forma não se diagnosticar a BCGite.

/ Conclusão

No mundo inteiro são vacinados com a vacina BCG cerca de 100 milhões de recém-nascidos por ano, sendo as complicações da vacinação raras e sem gravidade na maior parte dos casos¹⁹. No entanto, em situações graves de alterações da imunidade

congénita ou adquirida, aumenta não só o risco de complicações locais como o de complicações extrarregionais ou mesmo disseminação da vacina (BCGite disseminada).

Este trabalho tem como principal objetivo alertar os clínicos para a escolha da terapêutica empírica mais adequada na BCGite, quando ela é necessária, tendo em conta não só a situação clínica do doente, mas também as características da vacina utilizada no nosso país.

/ Referências:

1. Direção Geral da Saúde- Programa Nacional de Vacinação. Circular Normativa n.º: 16 /2014, de 29/09/2014 actualizada a 1/10/2014
2. Zwerling A, Behr MA, Brewer TG, et al. The BCG World Atlas: A Data Base of Global Vaccination. Policies and Practices. *Plos Med* 2011 8(3):e1001012
3. Vacina BCG SSI. Infarmed. Resumo das características do medicamento. 22/12/2010.
4. Vacina BCG SSI. Infarmed. Circular informativa n.º 252/CD/8.1.7 14/14/2012
5. Statens Serum Institute-Description of BCG vaccine SSI (Danish strain 1331).2011
6. Constant C, Figueiredo A, Brito M. Adenite do Bacilo Calmette-Guérin. *Protocolo Diagnóstico e Terapêutico. Acta Med Port* 2011; 24 Suppl 2: 263-268
7. Ladeira I, Carvalho I, CORREIA A, Carvalho A, Duarte R. BCGite nas crianças. *Revista Portuguesa de Pneumologia*.2014; 20(3):172-176
8. Tavares M, Figueiredo I. Um caso de adenite por BCG. *Rev Port Med Geral Fam*.2014; 30:322-324
9. Nascimento P, Marques L. BCGite – a propósito de 7 casos clínicos – C040. Congresso Nacional de Pediatria. Albufeira,Portugal.2012
10. Teixeira C, Cunha J, Carvalho C, Martinho I, Vasconcelos J, Marques L. Imunodeficiência combinada grave: a importância do diagnóstico precoce. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2011; 42(2):67-70
11. Bacalhau S, Freitas C, Valente R, Barata D, Neves C, Shafer K et al. Successful Handling of Disseminated BCG Disease in a Child with Severe Combined Immunodeficiency. *Hindawi Publishing Corporation. Case Reports In Medecine*. 2011;11 Article ID 527569
12. Silva S, Cordeiro A, Lemos S, Rocha G, Faria E. Má progressão ponderal num lactente como primeira manifestação de imunodeficiência primária. *Rev Port Imunoalergologia*. 2009; 17 (2):175-181
13. Arend SM, Soolingen D. Low Level INH-Resistant BCG: A Sheep in Wolf's Clothing? *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52 (1): 89-93
14. Ritz N, Tebruegge M, Connell T, Sievers A, Robins-Browne R, Curtis N. Susceptibility of Mycobacterium bovis BCG Vaccine Strains to Antituberculous Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009 Jan; 53(1): 316-318
15. Kolibab K, Steven C, Morris D. Sensitivity to Isoniazid of Mycobacterium bovis BCG strains and BCG Disseminated Disease Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011 June :2380-2381
16. Oettinger T, Jørgensen M, Ladefoged A, Hasløv K, Andersen P. Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tubercle and Lung Disease* 1999; 79(4): 243-250
17. Alexander D, Liu J. Mycobacterial Genomes. In: V.L. Chan, P.M. Sherman, B. Bourke, editors. *Bacterial Genomes and Infectious diseases*. 1st ed. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2006.p.151-174
18. Behr A. BCG-Different strains, different vaccines? *The Lancet Infectious Diseases*. 2002 February; 2: 86-92
19. Global Vaccine Safety. BCG Information Sheet. 2012
20. WHO Informal Consultation on Standardization and Evaluation of BCG Vaccines. Geneva, Switzerland. 2009 September
21. World Health Organization Weekly epidemiological record. Isoniazid resistance of bacille Calmette-Guérin strains. 2005;25, 80: 241-248
22. Report on a WHO consultation on the characterisation of BCG vaccines. WHO, Geneva, Switzerland Dec 2004. Vaccine 2005; 23:5700-5704. Extract from report of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety meeting of 9-10 June 2005, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 15 July 2005.
23. WHO discussion on the improvement of the quality control of BCG vaccines. Pasteur Institute, Paris, France. 2005 June. Vaccine 2006; 24: 3874-3877
24. Behr MA, Benjamin G, Brinkman JN, Slayden RA, Barry CE. A point mutation in the *mma3* gene is responsible for impaired methoxymycolic acid production in Mycobacterium bovis BCG strains obtained after 1927. *J. Bacteriol*. 2000;182:3394-3399
25. Vilchèze et al. Altered NADH/NAD+ Ratio Mediates Coresistance to Isoniazid and Ethionamide in Mycobacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005 Feb;49 (2): 708-720.
26. Mostowya S, Tsolaki A, Small P, Behr M. The in vitro evolution of BCG vaccines. *Vaccine* 2003; 21:4270-4274
27. BD MGIT TBc Identification Test

CARTA AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

O diagnóstico de infecção do trato urinário

The diagnosis of urinary tract infection

/ F. Guimarães

Assistente de Medicina Interna
Serviço de Medicina Interna. Hospital de Vila Real
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

Patrocínios:
Não houve financiamento em relação ao autor

Não há conflito de interesses em relação ao autor

Correspondência:
Fernando Guimarães
Avenida de Osnabruck,
71 – 5000-427- VILA REAL
email: fernandoguimaraes.a@gmail.com

O estudo de C. Barbosa *et al* publicado recentemente na *RPDI*¹ sobre o diagnóstico de infecção do trato urinário (ITU), reveste-se do maior interesse visto incidir sobre um tipo de patologia muito frequente nos Serviços de Medicina Interna e tendo como objetivo avaliar o rigor do seu diagnóstico. Para tal os autores (AA) usam uma metodologia que parte de critérios de definição emanados pela Direção-Geral de Saúde (DGS) portuguesa², que são a tradução e adaptação de um documento dos CDC dos Estados Unidos³. Vários aspetos merecem reflexão.

Em primeiro lugar, coloca-se a dúvida quanto ao que os AA, para efeitos desta revisão, consideraram ITU, dado que esta é uma designação genérica que inclui qualquer infecção do trato urinário desde a uretra aos rins. Existem múltiplos códigos de GDH, mas em termos gerais são três os mais utilizados na prática clínica: cistite, pielonefrite e infecção do trato urinário não especificada. Este último usa-se frequentemente quando não é óbvio que se trate de uma pielonefrite mas também não existem os sintomas sugestivos de cistite. Isto é da máxima importância porque este estudo retrospectivo elege os critérios da DGS como uma espécie de *gold standard* do diagnóstico de ITU. Sem questionar a sua validade, estes critérios parecem respeitar sobretudo a cistites e podem deixar de fora a muitos casos de pielonefrite: ao não incluir dor lombar ou percussão dolorosa do ângulo costovertebral restaria a febre como único "sinal / sintoma sem outra causa reconhecida", quando o critério 2 exige dois. Já agora, refiro que, ao considerar como agente de ITU na urocultura "bateria Gram negativo ou *Staphylococcus saprophyticus*", a nota de rodapé da DGS deixa de fora os enterococos.

É pois fundamental saber se no estudo foram abrangidas ou não as pielonefrites, já que estas são consideradas nos "Critérios da DGS" num sector diferente do das ITU: "Outras infecções do aparelho urinário (rim, ureter, bexiga, uretra ou tecidos do espaço retroperitoneal ou peri-renal)", sendo referido que "devem cumprir com pelo menos um dos seguintes critérios: Critério 1. Cultura positiva de um fluido ou tecido (sem ser urina) ou tecido do local da infecção. Critério 2. Abscesso ou outra evidência de infecção na observação direta durante cirurgia ou exame histopatológico (anatomopatológico). Critério 3. Pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre (>38°C), dor localizada ou hiperestesia na zona afetada e, pelo menos, um dos seguintes: a. drenagem purulenta da zona afetada; b. hemocultura positiva com um agente compatível com o foco suspeito de infecção; c. evidência radiológica de infecção (...)" Neste critério 3, a dor descrita mais a alínea b) ou c) parecem indicar pielonefrite, mas por outro lado não é pressuposta urocultura positiva...

Uma variável clínica não avaliada pelos AA é a terapêutica antibiótica ambulatoria em curso no momento de admissão, ou com termo há menos de 36 horas, que pode

condicionar a negatividade da urocultura. A baixa concordância com o diagnóstico da DGS dos pacientes com urocultura negativa (significado estatístico em relação ao encontrado nos pacientes com urocultura positiva) pode ter algo a ver com esse aspeto; outras hipóteses podem ser a ausência de febre > 38°C, a ausência de sinais / sintomas ou a incapacidade de os apurar nos pacientes com afecção da consciência ou da linguagem.

Quanto à questão da algaliação excessiva: sendo inegável, parece óbvio que uma taxa excelente de colheita de urina para cultura na população com ITU admitida nos nossos hospitais (96.5%, no estudo) só é possível graças a tal recurso em muitos pacientes, que deve ser pontual e usado com a maior segurança e assepsia. Várias razões podem explicar o facto de uma percentagem de pacientes que foram algaliados no SU ou no internamento ter alta ainda com algália (exemplos: retenção urinária, prevenção de agravamento de maceração da pele perineal ou de úlcera de decúbito próxima).

Os AA lucidamente reconhecem que nos Serviços de Medicina Interna "poderá haver indicação para rever os critérios de

diagnóstico de ITU para esta população, uma vez que a clínica de apresentação (alterações do estado de consciência, náuseas, vômitos, recusa alimentar) é por vezes distinta dos sintomas incluídos nos critérios da DGS."

Um estudo prospetivo utilizando uma metodologia diagnóstica deste género poderá gerar resultados mais definitivos e, ao mesmo tempo, ajudar a compreender a inevitabilidade de grande número de algaliações para urocultura (sob pena de incumprimento de critérios de diagnóstico), a inevitabilidade da falta de concordância com os "critérios da DGS" (ou a sua insuficiência), além de precisar a quantidade de pacientes com ITU complicadas e/ou com complexas comorbilidades e infeções concomitantes ou intercorrentes, que justificam muita da terapêutica antibiótica aqui algo redutoramente considerada inapropriada – a compreender, enfim, os motivos pelos quais a prática clínica responsável em doentes com tais características em muitos casos não se *conforma* com os limites *perfeitos* das linhas de orientação.

/ Referências:

1. C. Barbosa, A. Pinho, S. Nicola et al. O diagnóstico de infecção do trato urinário. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2014; 10 (3): 122-130.
2. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da infecção associada aos cuidados de Saúde. Critérios para definição de infeções nos cuidados de saúde de agudos (Vigilância epidemiológica das infeções associadas aos cuidados de saúde). Direção Geral de Saúde 2009.
3. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. Surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.

Resposta dos Autores

Em resposta às questões colocadas pelo Dr. Fernando Guimarães, cumpre aos autores, elucidar algumas questões relativas ao artigo "O diagnóstico de infeção do trato urinário".

Em primeiro lugar, confirmamos que os doentes incluídos foram apenas aqueles com os códigos GDH correspondentes a cistite e infeção do trato urinário não especificada. Contudo, é obrigatório fazer a ressalva que a acuidade do diagnóstico por parte do clínico assistente e a qualidade da codificação possam resultar na inclusão de pielonefrites em tais códigos.

No que se refere à inclusão de uma variável referente ao tratamento com antibiótico antes do internamento, foi nossa opção não a incluir, dada a elevada probabilidade dos dados compilados conterem demasiadas incorreções. Mesmo que a informação fornecida e colhida na admissão dos doentes nos permitisse identificar, sem qualquer dúvida, todos aqueles que estavam a fazer antibiótico e qual o antibiótico, a questão de decidir se a última toma teria sido antes ou depois de um limite temporal específico (por ex. as 36h mencionadas) seria, muitas vezes, aleatória. Acresce que o estabelecimento do limite temporal seria também aleatório, uma vez que na maioria dos casos não temos qualquer registo da hora da colheita da urina para urocultura sendo o único dado inequívoco a hora de registo de entrada da urocultura no laboratório (podendo o intervalo entre os dois momentos ser significativo). Naturalmente, é legítima a dúvida do Dr. F. Guimarães quando questiona se a baixa concordância com os critérios de diagnóstico DGS dos doentes com urocultura negativa pode ter algo a ver com este aspeto. Já no que se refere à hipótese de essa discordância poder ter a ver com a ausência de febre ou de sinais/sintomas ou a incapacidade de os apurar em doentes com alterações do estado de consciência ou da linguagem, apenas a última possibilidade poderá ser considerada. Ou seja, nos doentes sem febre e sem os sinais/sintomas incluídos nos critérios de diagnóstico DGS e com urocultura negativa, a aplicação estrita dos critérios excluiu o diagnóstico de ITU. Claro que, e como referido pelo Dr. F. Guimarães, já afirmámos no artigo que "poderá haver indicação

para rever os critérios de diagnóstico de ITU para esta população, uma vez que a clínica de apresentação (alterações do estado de consciência, náuseas, vômitos, recusa alimentar) é por vezes distinta dos sintomas incluídos nos critérios da DGS."

Relativamente à questão do recurso excessivo à algaliação, consideramos que este procedimento é algumas vezes precipitado. Para colheita de urina para urocultura, pode realizar-se um simples procedimento de esvaziamento vesical. Da mesma forma, na maioria dos casos, não se justifica o facto de doentes algaliados durante o internamento terem alta ainda algaliados quando a premissa para tal procedimento foi "avaliação da diurese" ou quando a consulta do processo nem sequer permitiu elucidar o motivo.

Um estudo prospetivo e dirigido poderia fornecer dados mais completos e sustentados e fornecer indicações para uma alteração dos critérios de diagnóstico de ITU, que também consideramos desajustados numa população que tem frequentemente múltiplas comorbilidades, défices cognitivos severos e um grau de dependência elevado.

Contudo, parece-nos que tal estudo não iria acrescentar muito mais informação acerca da "inevitabilidade de grande número de algaliações para urocultura" ou a utilização de antibióticos tal como descrita no nosso artigo.

**EVENTOS NACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>**

**/ 14.º Encontro Nacional de Atualização
em Infeciologia**

Data: 14 a 16 de outubro de 2015
Hotel Porto Palácio, Porto

**/ 10.ªs Jornadas de Atualização
em Doenças Infecciosas**

Data: 28 e 29 de janeiro de 2016
Lisboa, Auditório da Caixa Geral de Depósitos
<http://www.10jornadascurrycabral.com/>

**EVENTOS INTERNACIONAIS DA
ESPECIALIDADE >>**

**/ 22nd International Symposium on
Hepatitis C Virus and Related Viruses**

October 9-13, 2015
Strasbourg, France
<http://www.hcv2015.org/>

/ The 15th European AIDS Conference

October 21 - 24, 2015
Barcelona, Spain
<http://www.eacs-conference2015.com/>

**/ 3rd International Conference on HIV/AIDS,
STDs & STIs**

November 30th to December 2nd, 2015
Georgia / Atlanta, USA
E-mail: hiv-stds@omicsgroup.com
Website: <http://hiv-aids-std.conferenceseries.com/>

**/ 5th Workshop on HCV Therapy Advances -
New Antivirals in Clinical Practice**

December 4th to 5th, 2015
Netherlands / Amsterdam
E-mail: info@virology-education.com
Website: <http://www.virology-education.com/event/upcoming/5th-hcv-advances-meeting-2015-2/>

/ 5th World Congress on Virology

December 7th to 9th, 2015
Georgia / Atlanta, USA
E-mail: contact.omics@omicsonline.org
Website: <http://virology.omicsgroup.com/>

**/ Conference on Retroviruses and
Opportunistic Infections (CROI)**

February 22 to February 25, 2016
Boston, MA
<http://www.croiconference.org/>

**/ 17th International Congress on Infectious
Diseases**

March 2-5, 2016
Hyderabad, India
<http://www.isid.org/icid/>

**/ 26th European Congress of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases
(ECCMID 2016)**

9 - 12 April 2016
Istanbul, Turkey
www.escmid.org/eccmid2016

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

Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Fórum

Largo Fernandes Costa, 5 Cave Dta
1700-187 Lisboa

Telefone/Fax: 217950462

E-mail: spdmc@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 Redatorial 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 Atuação Clínica e Cartas ao Diretor, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspetos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profiláticos 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 Redatorial 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 (seguindo as regras do novo acordo ortográfico) 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 Direção da Revista Portuguesa de

Doenças Infecciosas solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correção das provas tipográficas, não ultrapasse os cinco dias úteis.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efetuada 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, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavras-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 datilografadas 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, datilografadas 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 correções 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 projeto 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 correção – 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://spdmc.org>

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: / /
