capa RPDI / 440 x 297 mm / impressão em quadricromia


O 1º inibidor
da integrase
finalmente
Novo
ISENTRESS®
raltegravir, MSD
Nome do medicamento: ISENTRESS 400 mg. Forma farmacêutica e composição: Comprimidos com 400 mg de raltegravir, um inibidor da transferência da cadeia da integrase activo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1). Indicações terapêuticas: ISENTRESS é indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção por VIH-1 em doentes adultos sujeitos a tratamento prévio com evidência de replicação de VIH-1, apesar da terapêutica anti-retrovirais em curso. Posologia e modo de administração: A posologia recomendada de ISENTRESS é de 400 mg administrados via oral, duas vezes por dia com ou sem alimentos. Contra-indicações: Hipersensibilidade à sub-cápsula activa ou a qualquer um dos excipientes. Efeitos indesejáveis: Nos estudos clínicos, as reacções adversas mais frequentemente notificadas (≥10 %), de todas as intensidades e independentemente da causalidade foram diarreia em 16,6 %, náuseas em 9,9 % e cefaleias em 9,7 % dos doentes; as reacções adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram tonturas, vertigens, dor abdominal, flatulência, obstipação, prurido, lipodistrofia adquirida, hiperlidrose, artralgia, fadiga e astenia; as reacções adversas pouco frequentes (<1%) foram enfarte do miocardio, anemia, neutropenia, acidinia, cefaleias, dor abdominal, flatulência, gastrite, vómitos, retropatia tóxica, síndrome nefrótico, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica e necrose tubular renal. Herpes simplex, sobredosagem acidental, hipersensibilidade aos fármacos, hepatite. Foram também notificados casos de cancros, miopatia, rabdomiólise, osteonecrose, síndrome de Stevens Johnson e exantema. Nesta análise combinada, a taxa de interrupção da terapêutica devido a reacções adversas foi de 2,0 %. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção: O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A e não induz o CYP3A4. O raltegravir não é um inibidor das UDP glucuronoultransferases (UGT) 1A1 e 2B7, e o raltegravir não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base em estudos in vitro e in vivo, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1. A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir, desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS.
MSD
Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19
2770-192 Paço de Arcos PORTO SALVO
www.msd.pt www.univadis.pt
Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, consulte o titular da AIM.
ISENTRESS é uma marca registada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
Copyright © 2007 Merck & Co., Inc. Todos os direitos reservados.
7-08 RTG 2007-W-1223739-J SEP-2009 RTG-2008-PT-1528-J

VOLUME 5

01/RPDI

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

Janeiro > Abril 2009

ISSN 1646-3633

Emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe em Portugal

/17

/07 Risco cardiovascular em doentes infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana

/25 Malária importada em Portugal – experiência de um Hospital do Norte do País

/31 Correlatos clínicos e emocionais no contexto de isolamento hospitalar: estudo qualitativo a propósito de três casos clínicos

/37 Meningoencefalite e Síndroma de Miller Fisher em seroconversão VIH1 – caso clínico

/41 Abcesso Cerebral e *Nocardia* – Uma associação a considerar



www.spdi.org
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 5, N.º 1, Janeiro > Abril de 2009 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

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

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Menta Design

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa e páginas 04 e 19 – ©iStockphoto.com / Leah-Anne Thompson
página 09 – ©iStockphoto.com / Sebastian Kaulitzki
página 29 – ©iStockphoto.com / Ismael Montero Verdu
página 34 – ©iStockphoto.com / Claudia Dewald
página 38 – ©iStockphoto.com / Shaun Lowe
página 43 – ©iStockphoto.com / Claudia Dewald

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

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

/ ISSN 1646-3633

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

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

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Dr. Kamal Mansinho
Vice-Presidente - Prof. Doutora Teresa Marques
Secretário - Dr. Fernando Maltez
Tesoureiro - Dr. Fernando Borges
Vogal - Prof. Doutor Francisco Antunes

/ Assembleia-Geral
Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Vice-Presidente - Dra. Helena Coelho
Secretário - Dra. Valquíria Alves

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Vice-Presidente - Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vogal - Dra. Maria da Graça Carvalho Ribeiro

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo

/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Dr. Fernando Maltez
Prof. Doutor Francisco Antunes
Dr. Germano do Carmo
Prof. Dra. Helena Ramos
Prof. Doutor Henrique Lecour
Prof. Dr. Kamal Mansinho
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Prof. Doutora Teresa Marques

/ 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)
Prof. Doutor Armindo Filipe (Lisboa)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor Cerqueira Magro (Porto)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Dr. J. Mello Vieira (Lisboa)
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. André Villela Lomar (Brasil)
Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

01/RPDI
Janeiro > Abril de 2009 / Vol. 5 > N.º 1



EDITORIAL / *EDITORIAL*

05 / Prof. Doutor Rui Sarmento

ARTIGOS ORIGINAIS / *ORIGINALS ARTICLES*

07 Risco cardiovascular em doentes infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana
/ E. Valadas / S. Sousa / F. Antunes

17 Emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe em Portugal
/ V. Correia / L. A. Santos / H. Rebelo-de-Andrade

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

25 Malária importada em Portugal – experiência de um Hospital do Norte do País
/ S. Ferreira / R. Barros / P. Leuschner / P. Paiva / P. Barbosa

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

31 Correlatos clínicos e emocionais no contexto de isolamento hospitalar: estudo qualitativo a propósito de três casos clínicos
/ R. Margalho / A. S. Caetano / C. Nazareth / F. Coelho / I. Ramos / H. Alves / R. Sá / J. G. Saraiva da Cunha / A. A. Meliço-Silvestre

37 Meningoencefalite e Síndroma de Miller Fisher em seroconversão VIH1 – caso clínico
/ Sofia Caetano / Isabel Ramos / Rosa Sá / Isabel Santana / Saraiva da Cunha / A. Meliço-Silvestre

41 Abcesso Cerebral e *Nocardia* – Uma associação a considerar
/ S. Silva / A. Campos / A. Alves / M. Félix / M. H. Estêvão

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

47 NOVA PUBLICAÇÃO do Prof. Jacques Euzéby
/ Manuel Carvalho-Varela

48 Agenda / *Notebook*

49 Fórum

50 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*



/ Prof. Doutor Rui Sarmento
Presidente da APECS.

A Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA (APECS) foi fundada em 1991 por um grupo de médicos especialistas de várias áreas, que tinham em comum uma vivência dolorosa e desgastante de acompanhamento de doentes infectados por VIH para os quais quase nada tinham para oferecer. Mas esses colegas partilhavam entre si um grande empenhamento e entusiasmo em partilhar experiências, em conjugar esforços no estudo e investigação e, em suma, em contribuir para uma melhoria da qualidade de vida e da sobrevivência dos seus doentes.

Na altura do primeiro Congresso Nacional de SIDA, organizado pela APECS em Lisboa, dezenas de outros profissionais da saúde, envolvidos directa ou indirectamente na luta contra a SIDA, mas também dezenas de cidadãos anónimos, entre os quais muitos infectados por VIH, aderiram à iniciativa dos fundadores da Associação. Vivia-se, nessa altura, em Portugal, uma situação dramática. O número de infectados aumentava a cada dia, a mortalidade era excessiva e o nosso País apresentava taxas de infecção das mais elevadas da Europa. A APECS deu, nesses anos, um contributo importante na participação em programas televisivos e/ou radiofónicos na divulgação dos diferentes aspectos da SIDA e das medidas para a sua prevenção. A APECS promoveu também diversos Congressos e Cursos através dos quais ajudou a formar profissionais da saúde para a luta contra a infecção por VIH. A APECS foi às escolas e a outras associações para as quais foi solicitada. Na base destas iniciativas estiveram os sucessivos Corpos Gerentes da APECS a quem prestamos homenagem.

Registe-se que a APECS não esteve sozinha nessa luta. Uma política não restritiva de acesso aos medicamentos, definida ou confirmada por Governos de vários matizes, a Comissão Nacional de Luta Contra a Sida, as ONGs e outras associações de iniciativa popular contribuiram para o esforço colectivo de melhoria das condições dos infectados.

Dezoito anos depois, vivemos hoje uma situação mais animadora. A SIDA tornou-se uma doença crónica, diminuiram as infecções oportunistas, reduziu-se a mortalidade, melhorou a qualidade de vida dos infectados. Contudo, todos os dias surgem novos casos de infecção, ou alguém morre devido à infecção. Por isso, o combate à infecção por VIH tem de continuar por todos os meios.

Os novos Corpos Gerentes da APECS foram eleitos em Março de 2009 e apresentaram na Assembleia-Geral em que foram eleitos o seguinte texto programático:

"Breves razões uma candidatura"
"Tendo tomado conhecimento que a actual Direcção da APECS não se recandidataria às eleições para os corpos gerentes do biénio 2009-2010 e tendo consciência de que a nossa Associação deve dar a sua contribuição para a melhoria das diversas componentes da

luta contra o VIH/SIDA e, nomeadamente, contribuir para a formação dos vários sectores profissionais nela representados, resolvemos apresentar esta candidatura.

A APECS tem quase 20 anos de existência. Nos últimos anos, procurou-se criar uma estrutura mais sólida e mais profissional, conseguindo-se criar uma sede permanente com secretariado próprio, com evidentes benefícios organizativos.
Contudo, apesar do empenhamento das Direcções anteriores, não foi possível, ainda, objectivar uma maior e mais pertinente intervenção no âmbito dos objectivos propostos aquando da formação da APECS.

Por esta razão, tentaremos dar particular importância aos seguintes problemas:

1. Organizar, em 2010, o Congresso Nacional de SIDA;

2. Dar continuidade e, se possível, tornar mais diversificados os projectos actualmente em curso: encontros de sócios, acções de formação pós-graduada, etc.

3. Intervir na definição de objectivos de aprendizagem dos profissionais mais jovens e realizar iniciativas de qualidade que possam ser parte integrante do seu plano formativo;

4. Lançar projectos de investigação clínica em áreas diversificadas no contexto da infecção VIH, nomeadamente com iniciativa de projectos da responsabilidade de investigadores sócios da APECS;

5. Iniciar nos próximos dois anos pelo menos um projecto de investigação clínico multicêntrico, englobando o maior número possível de centros que seguem doentes infectados por VIH;

6. Manter e desenvolver o relacionamento com os Sócios Beneméritos e procurar novas parcerias. Os apoios que têm sido conseguidos são imprescindíveis à continuidade da actividade da APECS e, actualmente, englobam o patrocínio financeiro de Bolsas e Prémios de Investigação, acções de formação e reuniões temáticas;

7. Estabelecer protocolos e parcerias com outras Associações /Entidades, desenvolvendo a relação com a CNLS, mas também com outras instituições e organizações de doentes;

8. Alargar e dinamizar a base associativa:

Site da Apecs

Disponibilização de consulta de revistas/assinatura online exclusiva para os sócios

Procurar englobar todos os profissionais de saúde desta área

Pagamento das cotas directamente no banco"

Queremos uma associação ainda mais viva e actuante e, por isso, apelamos à participação dos sócios nas iniciativas a desenvolver.

Estou plenamente convencido que a Direcção eleita está empenhada e cumprirá globalmente os objectivos traçados.

Risco cardiovascular em doentes infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana

Cardiovascular risk in Human Immunodeficiency Virus infected patients

/ E. Valadas* / S. Sousa / F. Antunes

* Emília Valadas, Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Correspondência:

Emília Valadas

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina
Universidade de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa
Portugal

Telefone: 217805274
Fax: 217976242
e-mail: evaladas@fm.ul.pt

Este trabalho faz parte da Tese de Mestrado de Sara Sousa, Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes, Faculdade de Medicina de Lisboa. A tese foi defendida em Junho de 2006. Sara Sousa foi financiada pela Bristol Myers Squibb. Este trabalho foi parcialmente apresentado nas 5.as Jornadas de Actualização em Doenças Infecciosas do Hospital Curry Cabral, Lisboa, 2006, no International Congress for Infectious Diseases, Lisboa, 2006 e no 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munique, Alemanha, 2007.

/ Resumo

Introdução: Além da infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), alguns anti-retrovirais têm sido, também, associados a factores de risco "clássicos" para doença cardiovascular.

Objectivos: Quantificar o risco cardiovascular (RCV) em infectados por VIH e determinar a prevalência dos factores de RCV nesta população.

Material e métodos: Estudo transversal, que decorreu durante seis meses, em 2005, tendo sido avaliados infectados por VIH, seguidos na Consulta de Imunodepressão do Hospital Santa Maria. Recolheram-se dados demográficos sobre o tratamento anti-retroviral, tabagismo, diabetes e história familiar de doença cardíaca. Registaram-se, ainda, peso, altura, tensão arterial, glicémia, colesterol total, colesterol-HDL, -LDL e triglicéridos. O risco cardiovascular foi determinado usando a equação de Framingham.

Resultados: Dos 1340 indivíduos incluídos no estudo, 66,7% eram do sexo masculino e a média de idades era de 42,1 anos. Metade eram fumadores (49,2%), 36,0% tinham hipertensão arterial, 4,4% diabetes *mellitus*, 15,0% colesterol total >240mg/dl e 13,5% colesterol-HDL<35mg/dl. O RCV, aos 10 anos, foi de 5,2% (média), verificando-se diferenças entre indivíduos com e sem tratamento anti-retroviral (8,9% e 3,2% respectivamente; p<0,001).

Conclusões: Tabagismo, colesterol elevado e colesterol-HDL baixo foram considerados os factores associados a RCV elevado. O uso de anti-retrovirais estava associado a dislipidemia e a RCV mais elevado.

Palavras-chave: VIH, risco cardiovascular, terapêutica anti-retroviral.

/ Abstract

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection, as well as some antiretroviral drugs, has been described to aggravate classical risk factors for cardiovascular disease.

Objective: To quantify the cardiovascular risk (CVR) in HIV infected individuals, and to determine the prevalence of the CVR factors in this population.

Material & Methods: Cross sectional study. HIV infected individuals followed-up at the HIV Clinic, Santa Maria Hospital, were included during a period of six months in 2005. Demographics, antiretroviral treatment, smoking habits, diabetes, and family history of coronary heart disease were collected from clinical notes. Results for weight, height, blood pressure, glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, -LDL, and triglycerides were recorded. CVR was determined using the Framingham score.
Results: From the 1340 individuals included, 66.7% were male and the median age was 42.1 years. Almost half were smokers (49.2%), 36.0% had high blood pressure, 4.4% had diabetes mellitus , 15.0% had total cholesterol higher than 240mg/dl, and 13.5% had HDL-cholesterol <35mg/dl. CVR, estimated at 10 years, was 5.2% (median); differences were seen between individuals with and without antiretroviral treatment (8.9% e 3.2% respectively; p<0.001).
Conclusions: Smoking, high cholesterol, and low HDL-cholesterol were associated with a higher CVR. Use of antiretroviral drugs was significantly associated with dyslipidemia and a higher CVR.

Key words: *HIV, cardiovascular risk, antiretroviral therapy.*

/ Introdução

Na Europa, as doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas a terceira ou a quarta causa de morte em infectados por vírus de imunodeficiência humana (VIH), logo a seguir às doenças definidoras de SIDA e às hepatites virais [1,2]. Apesar dos inquestionáveis benefícios da terapêutica antirretroviral de alta eficácia (HAART- *highly active antiretrovial therapy*), no que diz respeito à mortalidade e morbilidade associadas à infecção por VIH, este tratamento está associado a efeitos secundários, nomeadamente dislipidémia, resistência à insulina, diabetes *mellitus* e hipertensão, todos factores de risco cardiovascular (RCV) conhecidos.

O uso de inibidores da protease (IP) associa-se a dislipidémia (aumento de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos e diminuição de colesterol-HDL) e a aumento do RCV, considerando-se que cada um dos IP tem diferente impacto nos lípidos séricos [3-6]. Pelo contrário, os não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR) parecem ter um menor impacto nos lípidos séricos e estão associados a aumento de colesterol-HDL. Os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR), em geral, afectam os níveis de lípidos em muito menor grau.

Os antirretrovirais podem afectar, também, o metabolismo da glicose e associar-se a hipertensão arterial [6,7].

Os objectivos deste estudo foram avaliar: 1) o RCV dos infectados por VIH; 2) a influência de cada um dos factores no RCV global; 3) as alterações necessárias para diminuir o RCV.

/ Material e métodos

Neste estudo transversal foram incluídos indivíduos consecutivos, infectados por VIH, seguidos na Consulta de Imunodepressão do Hospital de Santa Maria (HSM) e que, após consentimento informado, aceitaram participar no estudo. Foram excluídas do estudo as grávidas, durante o período de recolha de dados. A inclusão dos indivíduos decorreu durante um período de seis meses, de Abril a Setembro de 2005.

Na avaliação de cada indivíduo foi incluída a determinação do peso e da tensão arterial. Os indivíduos foram pesados na mesma balança e a tensão arterial foi medida no braço

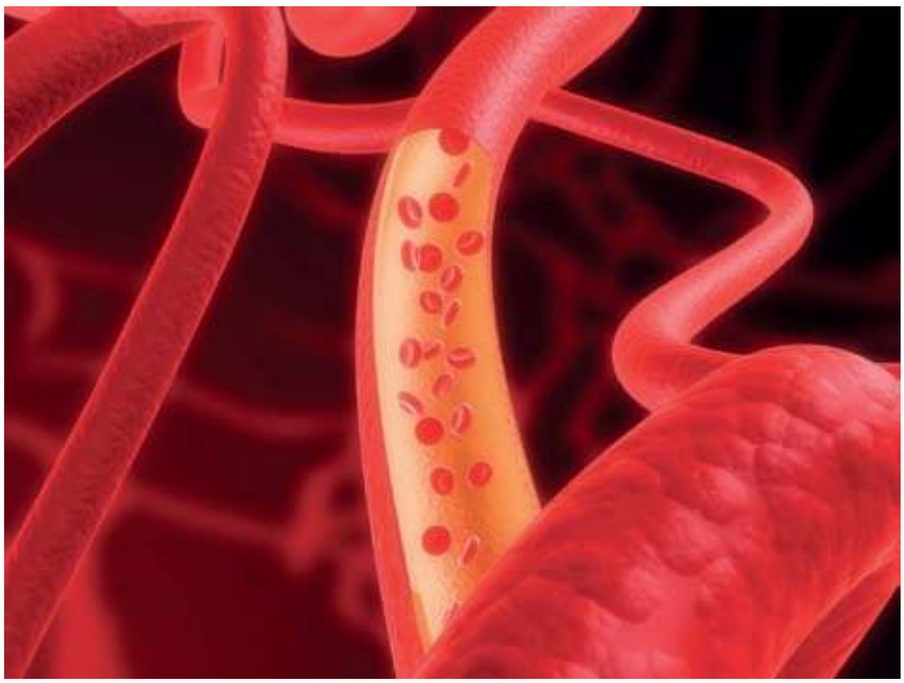
direito, na posição de sentado e após cinco minutos de repouso. Este procedimento foi comum a todos e a avaliação foi realizada pelo mesmo observador. Na mesma altura, foi, também, aplicado um questionário, onde se recolheram dados sobre a idade, sexo, local de residência, naturalidade, via de transmissão de VIH, hábitos tabágicos nos últimos seis meses, existência de diabetes *mellitus*, de antecedentes familiares ou pessoais de doença cardíaca, utilização de antidislipidémicos ou de anti-hipertensores e intensidade de actividade física praticada.

Foram considerados os valores mais recentes de colesterol total, colesterol-LDL e -HDL, triglicéridos e glicose. Os resultados laboratoriais corresponderam, na quase totalidade dos casos, a colheitas realizadas na semana anterior à recolha dos dados, já que a aplicação do questionário coincidiu com a visita médica. O esquema de terapêutica antirretroviral de cada doente, bem como a sua duração, foi confirmada através do registo informático dos Serviços Farmacêuticos do HSM.

O mesmo procedimento foi usado no grupo controlo onde se incluíram parceiros sexuais de indivíduos da Consulta de Imunodepressão, que nos seis meses anteriores tinham serologia negativa para VIH (realizada no HSM). A colheita de sangue foi efectuada no mesmo dia de aplicação do questionário.

O RCV estimado aos 10 anos foi calculado através da equação de Framingham, disponível em http://www.cybermed.jussieu.fr/Scientific/fram.eng.html, usando o programa informático *Microsoft Excel 2003*. Para esse cálculo foram introduzidos os seguintes dados: idade, sexo, tensão arterial sistólica (em mmHg), colesterol total (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl), a existência ou não de diabetes *mellitus*, de hábitos tabágicos nos seis meses anteriores e de tratamento para a hipertensão.

Os indivíduos foram divididos em categorias, de acordo com os esquemas de antirretrovirais com que se encontravam medicados e foram definidas cinco



categorias: 1) sem terapêutica antirretroviral (STARV) na altura do estudo; 2) regime terapêutico constituído só por NITR; 3) regime terapêutico utilizando a combinação NITR e NNITR; 4) associação de NITR com IP; 5) regime terapêutico com NITR, NNITR e IP.

Para cada uma das categorias foi calculado o RCV de cada indivíduo e o número e proporção daqueles com RCV elevado. Foi também calculado o RCV se fossem introduzidas algumas modificações, como, por exemplo, a cessação dos hábitos tabágicos, a normalização dos valores tensionais ou dos valores de colesterol total ou de colesterol-HDL. O resultado destas possíveis estratégias foi calculado, também, para cada um dos indivíduos; este resultado sobre a redução individual do RCV foi inserido no respectivo processo clínico numa folha individual, ou foi entregue, pessoalmente, ao médico assistente.

Foram definidos três níveis de RCV aos 10 anos, segundo as orientações do NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Ttreatment Program III*). Assim, o RCV foi considerado baixo se inferior a 10%, moderado se entre 10 e 20% e elevado se superior a 20%. O cálculo da proporção de indivíduos a necessitar de antidislipidémicos foi feito segundo as mesmas orientações.

As características demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da população em estudo foram apresentadas através de estatística descritiva. O programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciencies*), versão 13.0, foi utilizado para a análise estatística dos dados. Para identificar a existência de associações entre duas variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente *r* de *Pearson*, em que se *r* for positivo a relação é directa e se *r* for negativo a relação é inversa. A intensidade da relação identificada por este teste é considerada forte se *r* for superior a 0,80, média se *r* estiver entre 0,41 e 0,79, e fraca se *r* for inferior a 0,40. Foi utilizado o teste One Way Anova, para identificar diferenças de comportamento das variáveis contínuas, em relação a variáveis categoriais com três ou mais níveis, como os diferentes grupos terapêuticos e os diferentes tipos de actividade física praticada. O teste *t* de ***student*** foi utilizado para identificar diferenças entre variáveis contínuas e variáveis categoriais com dois níveis, como, por exemplo, o género. Para identificar diferenças de comportamento,

das variáveis categoriais, em relação àquelas com três ou mais níveis foi utilizado o teste H de Kruskal-Wallis. O nível de significância utilizado foi de 5%, isto é, consideraram-se com significado estatístico os resultados que apresentaram o valor de *p* inferior a 0,05. Para análise comparativa entre o RCV>20% e variáveis categoriais dicotómicas (por exemplo, hábitos tabágicos), foi utilizado o teste exacto de *Fisher*. Para medir a força das associações encontradas foi calculado *Odds Ratios* (OR) e respectivos intervalos de Confiança (IC) a 95%.

O projecto teve a aprovação da Comissão de Ética do HSM.

/ Resultados

Características demográficas

A maioria dos 1340 infectados por VIH incluídos no estudo era do sexo masculino (n=907, 67,7%) e a média de idades de 42 anos (variação entre 19 e 83 anos). Cerca de três quartos eram portugueses (n=1035, 72,2%), um quinto era natural de países africanos (n=277, 20,6%) [Angola (n=102, 7,6%), Cabo Verde (n=59, 4,4%), Guiné-Bissau (n=53, 4,0%), Moçambique (n=42, 3,1%) e de outros países africanos (n=21, 1,5%)] e uma pequena proporção era originária de outros países [Brasil (n=11, 0,8%) e países Europeus (n=17, 1,4%)]. A via sexual foi o modo de transmissão da infecção por VIH mais vezes referida (n=738, 55,1%). Cerca de 15% da população estudada (n= 203, 15,1%) tinha sido infectado através da partilha de seringas, no consumo de drogas injectáveis, 67 dos indivíduos (5,0%) consideravam ter sido infectados ou por via sexual ou pela partilha de seringas, e um pequeno número (n=20, 1,5%) dizia ter sido infectado por transfusão de sangue ou por exposição acidental a produtos infectados por VIH. Um quarto dos indivíduos (n=312, 23,3%) afirmava desconhecer a via de transmissão de VIH. A data do diagnóstico de infecção por VIH, nesta população, variava entre 1984 e 2005 e, em média, estavam infectados desde há oito anos.

Distribuição da população pelos grupos terapêuticos

A maioria (n=1011, 75,4%) estava sob terapêutica antirretroviral e apenas 329 (24,6%) não estavam, na altura do estudo, sob acção dos antirretrovirais. Do total, 8,6% (n=115) estava medicada com um esquema que apenas incluía NITR, 30,5% (n=409) com NITR e IP e 34,2% (n=458) estava medicada com NITR e NNITR. Uma pequena percentagem de doentes (n=29, 2,2%) estava medicada com NITR, NNITR e IP (tabela 1).

Características demográficas de cada um dos grupos terapêuticos

A média de idades era superior no grupo medicado com uma combinação de NNITR e de IP (49 anos *versus* 42 anos, p<0,00), não havendo diferenças estatisticamente significativas, em relação à idade, entre os outros grupos terapêuticos. Embora a maioria fosse do sexo masculino em todos os grupos estudados, essa maior proporção era mais evidente no grupo daqueles medicados com IP ou com uma combinação de NNITR e IP (p=0,01). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a respectiva origem geográfica e o esquema de terapêutica utilizado, nem entre as vias de transmissão de VIH (p=0,056). No entanto, verificaram-se diferenças no tempo de infecção por VIH entre os vários grupos terapêuticos (p<0,00). Assim, os indivíduos cuja data de infecção por VIH era conhecida há menos de um ano estavam, na sua maioria, sem terapêutica antirretroviral (tabela 1), enquanto que aqueles infectados há 10 ou mais anos estavam, na sua maioria, medicados com um esquema que incluía NNITR e IP (tabela 1). Em média, os indivíduos em tratamento antirretroviral (n=1011) estavam medicados há 34 meses com esquema terapêutico actual; encontraram-se diferenças significativas (p<0,00), consoante o grupo terapêutico, mais relevantes no grupo tratado com NITR que apresentava, em média, 49 meses de tratamento.

/ Avaliação de factores de RCV

Peso e índice de massa corporal

O índice de massa corporal (IMC) e o peso (média) nos 1340 indivíduos avaliados era de 24,12Kg/m^2 e 68,10Kg, respectivamente (tabela 2). Verificou-se existir uma relação directa (r=0,620) entre IMC e peso e mais fraca (r=0,133) entre IMC e idade (p<0,00). Não havia diferenças entre o IMC dos indivíduos do sexo masculino (24,27 Kg/m^2, n=907) e feminino (23,79Kg/m^2, n=433) (p=0,165), mas havia diferenças entre o IMC do grupo dos portugueses (23,88Kg/m^2) e o dos africanos (25,16Kg/m^2) (p=0,01). Os infectados por partilha de seringas tinham IMC e peso inferior à média geral (22,92Kg/m^2 e 66,41Kg, respectivamente) e dos restantes grupos (p<0,000 e p=0,004). O IMC não era diferente nos vários grupos terapêuticos (p=0,557), nem variava com a intensidade da actividade física (p=0,766).

Tensão arterial

A tensão arterial sistólica (TAS) era, em média, de 133,21 mmHg (tabela 2). Cerca de um terço (36,0%, n=482) apresentava TAS superior a 140 mmHg. Os valores de TAS relacionavam-se com a idade (r=0,309), com o IMC (r=0,195) e eram mais elevados nos homens do que nas mulheres (136,12mmHg e 127,11mmHg, respectivamente) (p<0,000). Não havia diferenças nos valores de TAS naqueles que praticavam actividade física de intensidades diferentes (p=0,267), nem entre portugueses e africanos (p=0,220). Quanto aos grupos terapêuticos, verificou-se que aqueles sem terapêutica antirretroviral tinham TAS de 131,41mmHg e os tratados com NNITR e IP apresentavam valores médios de 142,31mmHg (p=0,008). A tensão arterial diastólica (TAD) média era de 76,40mmHg. As mulheres apresentavam valores de 73,64mmHg e os homens de 77,72mmHg. Não se observaram diferenças entre os valores médios de TAD entre portugueses e africanos (p=0,676), entre aqueles que praticavam actividade física de diferentes intensidades (p=0,129), nem entre os com diferentes regimes terapêuticos (p=0,053). Oito por cento

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO EM CADA GRUPO TERAPÊUTICO (TARV: TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL; IP: INIBIDOR DA PROTEASE; NITR: NUCLEÓSIDO INIBIDORES DA TRANSCRIPATSE REVERSA; NNITR: NÃO NUCLEÓSIDOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA)

	TOTAL	Sem TARV	NITR	NNITR	IP	NNITR+IP	p
número de doentes (n; %)	1340; 100	329; 24,6	115; 8,6	458; 34,2	409; 30,5	29; 2,2	
Idade [média(IQR)]	42,11 (34-49)	39,4 (31-46)	46,14 (38-54)	42,63 (35-48,25)	42,13 (35-47,50)	47,76 (39-54,5)	0,00a
Género masculino (n; %)	907; 67,7	192; 58,4	79; 68,7	319; 69,7	295; 72,1	22; 75,9	0,001b
Ano de diagnóstico da infecção por VIH [média(IQR)]	1997 (1995-2002)	2000 (1998-2004)	1997 (1995-2001)	1999 (1995-2001)	1997 (1993-2000)	1993 (1991-1995)	0,00a
Via de infecção							
– não sabe (n, %)	312; 23,3	87; 26,4	27; 23,5	108; 23,6	86;21	4; 13,8	0,056b
– via sexual (n, %)	738; 55,1	181;55	61; 53	264; 57,6	213; 52,1	19; 65,5	
– drogas injectáveis (n, %)	203; 15,1	39; 11,9	22; 19,1	62; 13,5	75; 18,3	5; 17,2	
– via sexual ou drogas injectáveis (n, %)	67; 5,0	19; 5,8	3; 2,6	15; 3,3	29; 7,1	1; 3,4	
– outros (n, %)	20; 1,5	3; 0,9	2; 1,7	9; 1,9	8; 1,5	0	
Tempo do esquema terapêutico (meses) [média(IQR)]	33,48 (12-48)	0	49,17 (12-84)	32,25 (12-48)	29,72 (6-48)	34,76 (12-48)	0,00a

IQR - intervalo inter quartil 25-75

a) Calculado através do teste One way Anova em que se p < 0,05 existem diferenças significativas entre os grupos

b) Calculado através do teste Kruskal-Wallis em que se p < 0,05 existem diferenças significativas entre os grupos

(n=108) estavam medicados com anti-hipertensores e apresentavam, em média, TAS igual a 159,11mmHg, um resultado superior ao daqueles não medicados com estes fármacos (130,94mmHg) (p<0,00). Da mesma forma, a média de valores para a TAD era de 86,26mmHg, superior à dos não medicados (75,54mmHg; p<0,00).

Colesterol e triglicéridos

Em média, o valor de colesterol total era de 194,53mg/dl e 15% (n=201) apresentavam colesterol total superior a 240mg/dl (tabela 2). O colesterol-LDL era de 112,11mg/dl, colesterol-HDL de 51,72mg/dl e 13,5% (n=181) apresentavam níveis de colesterol-HDL inferior a 35mg/dl. Colesterol total e colesterol-LDL apresentavam relação (p<0,000) directa, ainda que fraca, com a idade (r=0,221 e r=0,205) e com o IMC (r=0,117 e r=0,146) ao contrário do colesterol-HDL (p=0,464 e p=0,259), que não estava associado com estes factores. Os resultados médios de colesterol total não variavam com o género (p=0,144), nem com a naturalidade (p=0,144). No entanto, os valores de colesterol-LDL estavam, em média, mais elevados nos homens (113,81mg/dl) do que nas mulheres (108,37mg/dl) (p=0,042). O colesterol-HDL era mais elevado nas mulheres (57,91mg/dl) do que nos homens (48,77mg/dl), bem como nos africanos (56,86mg/dl) relativamente aos portugueses (50,46mg/dl) (p<0,000). Por outro lado, o colesterol total, colesterol-LDL e colesterol-HDL não revelaram diferenças entre aqueles que praticam actividade física com intensidades diferentes. Quanto aos diferentes grupos terapêuticos, os níveis de colesterol total encontravam-se significativamente mais elevados naqueles indivíduos cujos regimes terapêuticos incluam NNITR, IP ou ambos, sendo as médias de 204,83mg/dl, 200,11mg/dl, 219,4 mg/dl, respectivamente, quando comparados com os não tratados, cuja média era de 175,33 mg/dl (p<0,00). O mesmo se verificava em relação ao colesterol-LDL (p<0.00), sendo as médias de 117,80mg/dl e 115,11mg/dl nos tratados com NNITR ou com IP, respectivamente, quando comparados com os não tratados, cuja média era de 103,7mg/dl.

Na totalidade da população, a média de triglicéridos era de 172,48mg/dl e relacionava-se (p<0,000), directamente, ainda que com fraca intensidade, com a idade (r=0,115), mas não diferia relativamente à intensidade da actividade física praticada (p=0,162), nem ao IMC (p=0,105).

Os indivíduos do sexo masculino, os portugueses e os medicados com anti-retrovirais apresentavam níveis de triglicéridos superiores aos do sexo feminino (192,45mg/dl e 130,64mg/dl; p<0,000), africanos (184,31mg/dl e 125,32mg/dl, p<0,000) e aos não tratados (238,63mg/dl e 123,02mg/dl, p<0,000). Um quarto dos indivíduos (23%) apresentavam triglicéridos superiores a 200mg/dl.

Menos de 1/10 da população estudada (8,9 %; n=119) estava medicada com

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DOS FACTORES DE RCV SEGUNDO O GRUPO TERAPÊUTICO

	TOTAL	Sem TARTV	NITR	NNITR	IP	NNITR+IP	p
Nº de indivíduos (n,%)	1340; 100	329; 24,6	115 ; 8,6	458; 34,1	409; 30,5	29; 2,2	
Fumadores (n, %)	659; 49,2	164; 49,8	53; 46,1	212; 46,3	217; 53,1	13; 55,2	0,318b
Diabéticos (n, %)	59; 4,4	10; 3	8; 7	16; 3,5	22; 5,4	3; 10,3	0,12b
Antecedentes familiares DC(%)	38,4	39,5	40,9	35,2	39,6	51,7	0,294b
TAS [média(IQR)]	133,21 (115-147)	131 (114,5-145)	136,93 (120-151)	134,85 (117-151)	131,12 (114-145)	142,31 (129,5-156)	0,00a
TAS > 140 mmHg (%)	36,0	23,4	9,7	37,1	26,5	3,3	0,193a
Colesterol total (mg/dl) [média(IQR)]	194,53 (162-222)	175,33 (150-202)	182,3 (152-206)	204,83 (172-233)	200,11 (166-224,5)	219,4 (176,5-254,5)	0,00a
Colesterol total >240mg/dl (%)	15	10	7	42,8	34,8	5,5	0,76a
Colesterol HDL (mg/dl) [média(IQR)]	51,72 (39-61)	47,98 (36-56,75)	49,89 (37-57)	59,49 (45-69)	48,12 (38-56)	48,9 (38-60)	0,00a
Colesterol HDL < 35mg/dl (%)	13,5	37	11,6	15,5	34,3	1,7	0,484a
Colesterol LDL (mg/dl) [média(IQR)]*	112,11 (89-135)	103,7 (82-121)	106,36 (79-129)	117,80 (91-141)	115,11 (87-140)	107,7 (75,5-142)	0,00a
Triglicéridos (mg/dl) [média(IQR)]	172,48 (88-196)	123,02 (73,50-144)	147,1 (92-171)	164,45 (82,75-193)	216,9 (110-238)	334,59 (160-471,5)	0,00a
Triglicéridos > 200 mg/dl (%)	23,1	8,6	6,1	33,2	46,0	6,1	0,416a
Glicose (mg/dl) [média (IQR)]	93,66 (81-97)	90,98 (81-94)	98,92 (83-97)	93,02 (83-99)	94,92 (81-97)	95,79 (86-104)	0,142a
IMC(Kg/m²) [média(IQR)]	24,12 (21,3-25,95)	24,28 (20,83-26,39)	24,63 (21,78-25,95)	23,77 (21,30-25,64)	24,26 (21,34-25,81)	23,70 (20,76-26,51)	0,557a
Antidislipidémicos (n, %)	119; 8,9	8; 6,7	11; 9,2	41; 34,5	50; 42,0	9; 7,6	0,00b
Antihipertensores (n, %)	108; 8,1	24; 22,2	13; 10,9	41 ;34,5	24; 20,2	6; 5,6	0,024b
Actividade física (n, %) – nenhuma	1017; 75,9	269; 81,8	84; 73,0	322; 70,3	325; 79,5	17; 58,6	0,00b
– leve	129; 9,6	21; 6,4	18; 15,7	52; 11,4	33; 8,1	5; 17,2	
– moderada	114; 8,5	17; 5,2	9; 7,8	50; 10,9	34; 8,3	4; 13,8	
– intensa	79; 5,9	22; 6,7	4; 3,5	34; 7,4	16; 3,9	3; 10,3	

IQR - intervalo inter quartil 25-75
a) Calculado através do teste One way Anova em que se $p < 0.05$ existem diferenças significativas entre os grupos.
b) Calculado através do teste Kruskal-Wallis em que se $p < 0.05$ existem diferenças significativas entre os grupos.
* omissos(n=309).

TABELA 3. QUANTIFICAÇÃO DO RCV DOS INDIVÍDUOS EM CADA GRUPO TERAPÊUTICO

	TOTAL	Sem TARTV	NITR	NNITR	IP	NNITR+IP	p
RCV > 20% (%)	4,4	11,9	10,2	39,0	33,9	5,1	0,095a
RCV ≥ 10% ≤ 20 % (%)	15,5	9,6	13,9	36,1	37,0	3,4	0,309a
RCV < 10% (%)	80,1	28,1	7,5	33,6	29,1	1,8	0,004a
RCV [média(IQR)]	5,22 (1-8)	3,22 (0-4)	6,43 (1-10)	5,46 (1-8)	5,94 (1-9)	8,93 (2-14)	0,00a

IQR - intervalo inter quartil 25-75
a) Calculado através do teste One way Anova em que se $p < 0,05$ existem diferenças significativas entre os grupos.

antidislipidémicos. Desta, 41,0% (n=50) estava medicada com IP, 34,5% (n=42) com NNITR. No grupo sem tratamento antirretroviral, apenas 6,72% (n=8) estava medicada com antidislipidémicos (p<0,00).

Glicémia e diabetes

Apenas 4,4 % dos indivíduos incluídos no estudo eram diabéticos (tabela 2). Os valores de glicose, em jejum, nestes indivíduos eram, em média, de 164,58mg/dl. Como esperado, verificou-se haver uma relação directa, embora fraca, entre hiperglicemia e idade (r=0,258), peso (r=0,159) e IMC (r=0,100) (p<0,000). A glicemia era mais elevada nos homens do que nas mulheres (95,87mg/dl e 89,05mg/dl, respectivamente) (p=0,003), não existindo diferenças significativas entre os portugueses e os africanos (p=0,089), entre aqueles que praticavam actividade física, com diferentes intensidades (p=0,834), nem entre os indivíduos medicados com diferentes regimes terapêuticos (p=0,142). No entanto, existiam diferenças significativas entre o grupo da população não tratada e o grupo dos tratados com NITR (90,98mg/dl e 98,92mg/dl, respectivamente) (p=0,005).

Hábitos tabágicos

Cerca de metade da população estudada (49,2%, n=659) era fumadora, à data da realização do estudo (figura 1), sendo a maioria do sexo masculino (74,7%, n=492).

Exercício físico

A maioria dos indivíduos (n=1017, 75,9 %) não praticava qualquer tipo de exercício físico de forma regular (figura 1). Dos restantes, 129 (9,6%) praticavam actividade física considerada leve, 115 doentes (8,5 %) faziam-no de forma moderada e 79 (5,9%) referiam praticar actividade física intensa.

Antecentes familiares de doença coronária precoce

Mais de um terço dos indivíduos (38,4%) afirmou ter antecedentes familiares de doença cardíaca, não tendo sido possível apurar se se tratava, ou não, de doença coronária precoce (figura 1).

/ Avaliação do RCV

O RCV estimado para a totalidade da população estudada, aos 10 anos e segundo a equação de Framingham, foi de 5,22%. O RCV tinha uma relação (p<0,000) directa com a idade (r=0,580) e com o IMC (r=0,115). O RCV era diferente entre homens (7,04%, n=907) e mulheres (1,04%, n=433) (p<0,000), entre africanos (3,28%, n=277) e portugueses (5,73%, n=1035), fumadores (6,41%, n=659) e não fumadores (4,06%, n=681), diabéticos (11,12%, n=59) e não diabéticos (4,94%, n=1281) (p<0,000). O mesmo acontecia com os que estavam sob terapêutica anti-dislipidémica ou não (12,00%, n=119 *versus* 4,55%, n=1221; p<0,000) e com os que tomavam, ou não, anti--hipertensores (12,29%, n=108 *versus* 4,60%, n=1232; p<0,000). Havia uma relação directa de média intensidade entre a média de RCV e os valores de colesterol total (r=0,474), colesterol-LDL (r=0,428), triglicéridos (r=0,382), glicose (r=0,210), TAS (r=0,403) e o tempo de terapêutica antirretroviral (r=0,133) (p<0,000). Pelo contrário, verificou-se existir relação inversa (r=-0,184) entre colesterol-HDL e RCV (p<0,000). Como esperado, o RCV era diferente consoante a intensidade da actividade física (p=0,022), principalmente entre os que não praticavam actividade física (5,19%, n=1017) e os que praticavam actividade física intensa (3,61%, n=79).

Detectaram-se associações significativas entre RCV elevado e hábitos tabágicos (OR=2,079; IC95%:1,19-3,60; p=0,01), diabetes (OR=4,43;IC 95%:2,06-9,51, p<0,00) e tratamento antirretroviral (OR=2,49;IC 95%:1,12-5,54; p=0,02)

Avaliação do RCV de acordo com o grupo terapêutico

O RCV era diferente nos indivíduos tratados (n=1011), independentemente do grupo terapêutico, e nos que não estavam em tratamento (n=329): 5,86% e 3,22%, respectivamente (p<0,000). Também se encontraram diferenças no RCV quando a população estudada foi dividida em grupos terapêuticos (p<0,000). Assim, era de 8,93% nos tratados com um esquema com NITR, NNITR e IP (n=29), 5,46% nos tratados com NITR e NNITR (n=458) e de 5,94% nos tratados com NITR e IP (n=409) (tabela 3).

Em 15,5% (n=208) o RCV era moderado (10%≤RCV≤20%) e em 4,40% (n=59) era elevado (>20%). Não havia diferenças entre a proporção de indivíduos com RCV moderado e RCV elevado nos vários grupos terapêuticos (p=0,095). No entanto, observámos que grande parte dos indivíduos (72,9%) com RCV >20% estava sob um regime terapêutico que incluía NNITR e IP (tabela 3). O mesmo sucedia para aqueles com RCV moderado. Deste modo, 36,1% destes pertencia ao grupo dos NNITR e 37,0% pertenciam ao grupo dos IP (total de 73%).

Alteração do RCV com mudança de alguns factores de risco

Os 659 fumadores apresentavam RCV de 6,41%. Calculou-se que este valor diminuiria para 1,93% se houvesse cessação dos hábitos tabágicos, mesmo mantendo todos os outros factores de risco. Quase metade (41,8%, n=560) apresentavam níveis de colesterol total superiores a 200mg/dl. Nestes, o RCV era de 8,19%. Se houvesse diminuição do colesterol total para valores inferiores a 200mg/dl, o RCV passaria a 5,63%. Um terço destes (36%, n=483) apresentava valores de TAS superiores a 140mmHg e, neste grupo, o RCV era de 8,10%. Se a TAS diminuísse para valores inferiores a 140mmHg, o RCV passaria a 6,95%. Um quarto destes (25,7%, n=344) apresentava níveis de colesterol-HDL inferiores a 40mg/dl e o RCV era de 6,71%. A normalização deste parâmetro (>40mg/dl) levaria à descida do RCV para 5,63%.

Avaliação do RCV em indivíduos com hábitos tabágicos, hipercolesterolemia, colesterol-HDL baixo e hipertensos

Dos 1340 indivíduos estudados, 16 eram, simultaneamente, fumadores, hipertensos (TAS >140mmHg), tinham colesterol >200mg/dl e colesterol-HDL <40mg/dl. O RCV médio destes 16

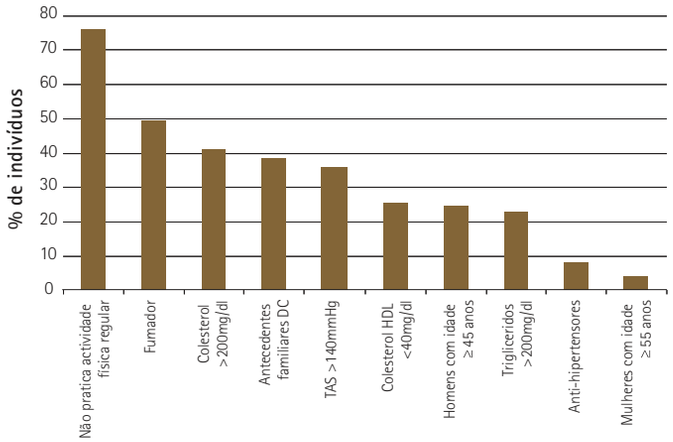


Figura 1 - Prevalência dos factores de risco mais prevalentes na população estudada.

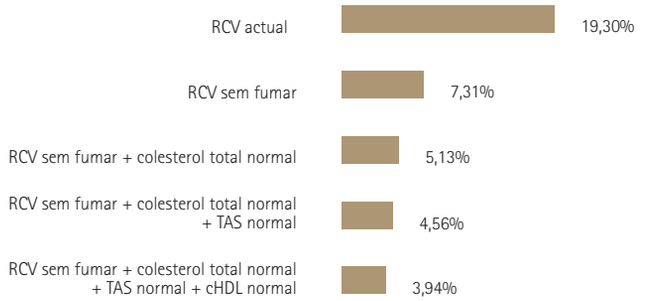


Figura 2 - Variação dos valores médios de RCV consoante a normalização de alguns factores de risco. Os dados referem-se aos dados de 16 indivíduos com vários factores de RCV em simultâneo. A suspensão dos hábitos tabágicos é alteração que mais influência teria na redução do RCV. (TAS: tensão arterial sistólica; cHDL: *colesterol high density lipoprotein*)

indivíduos, aos 10 anos, era de 19,30%. Destes, apenas dois tinham RCV reduzido, cinco tinham RCV moderado e os restantes nove tinham RCV elevado (5/9 apresentavam RCV de 30%). Se estes deixassem de fumar passariam a ter RCV de 7,31 % (figura 2). Se também regularizassem os valores de colesterol total, o RCV passaria a 5,13% e se também normalizassem o colesterol-HDL (>40mmHg), o RCV diminuiria para 4,4%. Se, além disso, a TAS passasse a <140mg/mmHg, o RCV seria 3,94% (figura 2).

Grupo controlo

No grupo controlo foram incluídos 18 indivíduos. A maioria era do sexo feminino (66,7%, n=12) e de naturalidade portuguesa (77,8%, n=14). A média de idades foi de 46 anos, cerca de metade era fumadora (44,4%, n=8) e a maioria não praticava actividade física regular (55,6%,n=10). Cerca de metade dizia ter antecedentes familiares de doença cardíaca (38,9%, n=7) e apenas um referiu diabetes *mellitus*. A média de TAS neste grupo foi de 126,33mmHg, o peso médio foi de 70,67Kg, o IMC médio foi de 27Kg/m^2, o colesterol total de 210,50mg/dl (média), o colesterol-HDL de 42,22mg/dl, os triglicéridos de 183,67mg/dl e a glicose de 92,72mg/dl. O RCV do grupo controlo (média) era de 5,28%. O RCV dos respectivos parceiros, infectados por VIH, era de 6,28% (média).

/ Discussão

A amostra estudada é representativa da Consulta de Imunodepressão do HSM, onde são regularmente seguidos cerca de 2500 infectados por VIH. Trata-se de um grupo abrangente relativamente à idade (19 aos 83 anos), à via de infecção por VIH e ao tempo conhecido de infecção (intervalo entre o momento do diagnóstico e o da realização deste estudo de 2 a 25 anos). A maioria das infecções ocorreu por via sexual, o que está de acordo com os dados nacionais[8,9]. O facto de cerca de um quinto da população estudada ser originária de países de língua oficial portuguesa reflecte a elevada taxa de imigrantes desses países.

A escolha do grupo controlo baseou-se na hipótese de que os dois grupos de indivíduos, infectados e não infectados por VIH, seriam compáraveis, em termos de características demográficas e do estilo de vida. Sendo a existência ou não de infecção por VIH uma das diferenças entre os dois grupos, qualquer diferença encontrada no que diz respeito ao RCV poderia presumir-se como da responsabilidade da infecção por VIH, com ou sem tratamento. No entanto, não se encontraram diferenças significativas entre o grupo controlo e os respectivos parceiros infectados por VIH, nem entre o grupo controlo e os infectados, mas não tratados.

Os hábitos tabágicos, presentes em cerca de metade dos indivíduos, em qualquer dos grupos estudados, e a ausência de exercício físico regular em cerca de três quartos da população infectada por VIH são importantes factores de RCV. Embora estes tenham contribuído, em grande parte, para o elevado RCV encontrado neste estudo, são factores não agravados pela infecção por VIH, nem pela terapêutica antirretroviral e, mais importante, são potencialmente modificáveis.

A hipertensão arterial, também factor modificável, foi constatada em cerca de um terço dos indivíduos, mas menos vezes nos indivíduos sem terapêutica antirretroviral, o que está de acordo com outros trabalhos já publicados [10]. Contrariamente a outros estudos que referem haver associação entre hipertensão arterial e uso de IP, na amostra estudada não se verificou qualquer associação entre estas duas variáveis [11-13].

Níveis elevados de colesterol >240mg/dl e de triglicéridos >200mg/dl foram, também, mais vezes encontrados nos indivíduos em terapêutica antirretroviral, especialmente quando o esquema terapêutico incluía IPs (colesterol elevado 3,5 e triglicéridos elevados seis vezes mais frequentes naqueles tratados com IPs quando comparado com os indivíduos sem terapêutica antirretroviral), resultados que indivíduos estão, também, de acordo com os de outras séries [14-16]. Quanto à possibilidade de ser a própria infecção por VIH uma das causas importantes de aumento dos lípidos séricos,

os resultados deste trabalho não parecem apoiar essa hipótese, já que os indivíduos do grupo controlo, não infectados, apresentam RCV semelhante aos infectados por VIH mas sem terapêutica antirretroviral.

A proporção de indivíduos submetidos a antidislipidémicos era muito menor no grupo dos indivíduos sem terapêutica antirretroviral (8/329), em comparação com o grupo em tratamento (111/1011). Estes resultados mostram que o perfil lipídico dos indivíduos não tratados, mais favorável, não foi enviesado pelo tratamento com antidislipidémicos.

Os portugueses e os homens apresentaram valores de triglicéridos superiores aos africanos e às mulheres, o que, pelo menos parcialmente, poderá ser explicado por diferentes estilos de vida. Tal como esperado, os níveis de triglicéridos estavam significativamente mais elevados em indivíduos tratados com IP. A importância dos triglicéridos no cálculo do RCV é, ainda, um assunto controverso, além de que não estão incluídos na equação de Framingham, que utilizámos para a avaliação de RCV [17].

O uso da equação de Framingham, para o cálculo do RCV, pode ser controverso. Um dos argumentos relaciona-se com o facto desta equação se basear em indivíduos não infectados por VIH e por não se aplicar a determinadas populações ou etnias. No entanto, este continua a ser o método usado na maioria dos trabalhos para o cálculo do RCV e, também, é o método sugerido pelas recomendações do NCEP ATPIII [18-24].

Cerca de um quinto dos infectados por VIH apresentava RCV moderado ou elevado. O RCV médio de um indivíduo tratado com antirretrovirais era o dobro do RCV médio de um indivíduo não tratado (5,86% e 3,22 %).

A prevalência de diabetes *mellitus* foi o dobro da encontrada no estudo D:A:D (4,4% e 2,5% respectivamente), o que também deve reflectir a baixa taxa de indivíduos em exercício físico regular e o IMC da população estudada. Tal como esperado, havia uma maior percentagem de diabéticos no grupo tratado com IP [5,25].

As principais contribuições deste estudo são a identificação dos factores de RCV nesta população e a possiblidade de encontrar estratégias para a alteração dos factores modificáveis, de forma a reduzir o RCV individual. A possibilidade de alterar factores de RCV clássicos foi já analisada noutros trabalhos [6,26,27]. Estes resultados são ainda mais importantes nos indivíduos que apresentam vários factores de RCV, em simultâneo (figura 2).

A medida com mais impacto na redução do RCV foi, sem dúvida, cessação dos hábitos tabágicos, seguida da normalização do colesterol. A regularização dos outros factores teve um menor impacto na redução do RCV.

Estimou-se que cerca de 8,3% (n=111) da população estudada necessite de tratamento para a dislipidémia, excluindo os que já estavam sob esta terapêutica. É recomendado que o tratamento da dislipidémia, em indivíduos infectados por VIH, se baseie nas orientações do NCEP-ATPIII [21,24].

Em alguns casos, poderá ser necessário considerar a alteração do esquema de terapêutica antirretroviral, de forma a poder diminuir o RCV, num determinado indivíduo, quando o seu aumento depende, sobretudo, de níveis elevados de colesterol. Algumas estratégias têm sido usadas, como optar por fármacos NNITR em vez de IP, ou optar por IP com menor impacto no perfil lipídico sem, no entanto, comprometer a eficácia terapêutica [28-40]. Acima de tudo, é importante incentivar os infectados por VIH a adoptar ou manter um estilo de vida saudável e interromper o tabagismo.

À medida que os infectados por VIH pertencem a faixas etárias mais elevadas e, também, por isso, apresentam RCV mais elevado, a escolha de um esquema de terapêutica antirretroviral deve ter sempre em atenção este aspecto.

/ Bibliografia

1. Bergersen BM, Tonstad S, Bruun JN, Sandvir L. "Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from Norwegian study of 721 subjects". *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2004; 23: 625-30.

2. Groover S, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. "Impact of dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy". *Am J Cardiol* 2005; 95:586-91.

3. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, *et al.* "Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients". *HIV Med* 2005; 6: 37-44.

4. Wood R, Phanuphapk P, Cahn P, Pokrovsky V, Rozenbaum W, Pantaleo G, *et al.* "Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir". *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 684-92.

5. Mustafam AN, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Sally LH, *et al.* "The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and liponavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults". *AIDS* 2004; 18: 2137-44.

6. Thiebaut R, El-Sadr WR, Friis-Moller N, Rickenbach M, Reiss P, Monforte AD, *et al.* "Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients". *Antivir Ther* 2005;10(7):811-23.

7. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, *et al.* "Effects of HIV disease on lipid, glucose and insuline levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort". *HIV Med* 2005;6:114-21.

8. Paixão MT. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis. Em colaboração com a Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA. 2005 Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 30 de Junho de 2005.

9. UNAIDS/WHO. 2005. AIDS epidemic update, December 2005 – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). World Health Organization (WHO).

10. Hsue P, Waters D. "What a cardiologist needs to know about patients with immunodeficiency virus infection?" *Circulation* 2005; 112: 3947-57.

11. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Rinaldi L, Balasso V, Cadrobbi P. "Indinavir and systemic hypertension". *AIDS* 2001;15: 805-7.

12. Palacios R, Santos J, García A, Castells E, González M, Ruiz J, *et al.* "Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients". *HIV Med* 2006; 7:10-5.

13. Sattler F, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, *et al.* Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. AIDS 2001;15: 2001-10.

14. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; the Clinical epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inibitor therapy in HIV-infected men. AIDS 2003; 17: 2479-86.

15. Tsidoras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodistrofy: 5-year cohort study. Arch Intern Med 2000; 160: 2050-6.

16. Holmberg S, Moorman A, Williamson J, Tong T, Ward J, Wood K, *et al.* and the HIV Outpatient study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. Lancet 2002; 360:1747-8.

17. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002;105:310-5.

18. Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Usefulness of coronary risk assessment using the equation of the Framingham study: a case control study. Med Clin (Barc) 2003;121(9): 327-30.

19. Cappuccio F, Oakesshott P, Strazzullo P, Kerry M. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. BMJ 2002;325:1271-4.

20. D'Agostino R, Grundy S, Sullivan L, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores. JAMA 2001; 286:180-7.

21. Dubé M, Stein J, Aberg J, Fichtenbaum C, Gerber J, Tashima K, *et al.* for the Adults AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003; 37: 613-27.

22. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets B, *et al.* on behalf of the PRIME Study Group. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study.Eur Heart J 2003; 24: 1903-11.

23. Marrugat J, D'agostino R, Sullivan L, Elousa R, Wilson P, Ordovas J, *et al.* An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health 2003; 57: 634-8.

24. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285: 2486-97.

25. Rudorf D, Krikorian S. Adverse effects associated with antiretroviral therapy and potential management strategies. J Pharm Practice 2005; 18(4): 258-77.

26. Kuulasmaa K, Thundstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, *et al.* Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet 2000; 355: 675-87.

27. Sharrett AR, Ballanntyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, *et al.* Coronary heart diseases prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoprotein A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2001; 104:1108-13.

28. Galli M, Ridolfo AL, Adoni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, *et al.* Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1 infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:21-31.

29. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, *et al.* Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. AIDS 2000; 14: 37-49.

30. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA 2003; 289: 2878-82.

31. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS 2003; 17: 1179-93.

32. Teófilo E. Alterações lipídicas na infecção por VIH. Lisboa: Permanyer Portugal; 2005. p.6-15.

33. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. Clin Infect Dis 2003; 37: 292-8.

34. David MH, Hormung R, Fitchenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2002; 34: 98-102.

35. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, *et al.* Cardio and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS 2004; 18: 1811-87.

36. van der Valk M, Kastelein JP, Murphy RL, van Leth F, Katlama C, Horban A, *et al.* Nevirapine-containning antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results is an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001; 15: 2407-14.

37. Dubé M, Stein J, Aberg J, Fichtenbaum C, Gerber J, Tashima K; the Adults AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003; 237: 613-27.

38. Hetherington S, McGuirck S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, *et al.* Hypersensitivity reactions during therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. Clin Ther 2001; 23: 1603-14.

39. Kontorinis N, Dieterch D. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Semin Liver Dis 2003; 23: 173-82.

40. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in anti-retroviral-naïve subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:18-29.

Emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe em Portugal

Emergence of resistance to influenza antiviral drugs in Portugal

/ V. Correia / L. A. Santos
/ H. Rebelo-de-Andrade

Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa.

Correspondência:

Professora Doutora Helena Rebelo-de-Andrade

Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.
Avenida Padre Cruz
1649-016 Lisboa

Telefone: +351 217508159
e-mail: h.rebelo.andrade@insa.min-saude.pt; andradeh@paho.org

Patrocínios:
Trabalho desenvolvido no âmbito do projecto de investigação Vigilância e monitorização da susceptibilidade aos antivirais específicos para a gripe, financiado pela Fundação Calouste Gulbenkian e submetido e aprovado pela comissão de ética.

/ Resumo

Introdução: Desde 2007 que desenvolvemos, a nível nacional, um programa de vigilância da emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe no âmbito de um projecto de investigação financiado pela Fundação Calouste Gulbenkian.
Objectivo: Divulgar e discutir os resultados da avaliação da resistência aos antivirais específicos para a gripe que foram coligidos, pela primeira vez em Portugal, no âmbito do programa de vigilância que desenvolvemos para o efeito.
Métodos: Informação sobre prescrição e exposição aos antivirais foi recolhida através do Programa Nacional de Vigilância da Gripe. A susceptibilidade à amantadina foi avaliada por pirosequenciação em 166 estirpes de vírus influenza A isoladas entre 2004/2005 a 2006/2007. A susceptibilidade ao oseltamivir foi avaliada por fluorescência em 298 estirpes de vírus influenza isoladas entre 2004/2005 a 2007/2008, das quais 89 foram posteriormente analisadas por sequenciação da neuraminidase.
Resultados e Conclusão: A informação disponível mostrou uma reduzida prescrição de antivirais para o tratamento da gripe. A única estirpe A(H3N2) de 2005/2006 e 29(72.5%) das 40 estirpes A(H3N2) de 2006/2007 demonstraram ser resistentes à amantadina, apresentando a mutação S31N na sequência da proteína M2. A resistência ao oseltamivir foi identificada em 6 (20.7%) das 29 estirpes A(H1N1) de 2007/2008, através da obtenção de valores de IC_{50} 230 a 560 vezes superiores ao valor mediano e também pela identificação da mutação H275Y na sequência da neuraminidase. Estes resultados contribuem para a investigação realizada a nível europeu e mundial na área da resistência aos antivirais.

Palavras-chave: gripe, antivirais, resistência

/ Abstract

Introduction: Since 2007 we have carried out at national level a surveillance program on influenza antiviral drug resistance supported by a research grant attributed by the Portuguese Calouste Gulbenkian Foundation.

Objective: To disclose and discuss the results on the evaluation of influenza antiviral drug resistance, obtained for the first time in Portugal as part of the surveillance program that we have developed for this purpose.
Methods: Information regarding prescription and exposure to influenza antiviral drugs was collected through the National Influenza Surveillance Program. Amantadine susceptibility was evaluated by pyrosequencing on 166 influenza A virus strains isolated from 2004/2005 to 2006/2007. Susceptibility to oseltamivir was evaluated through fluorescence assay on 298 influenza virus strains isolated from 2004/2005 to 2007/2008, of which 89 were further analysed by neuraminidase gene sequencing.
Results and Conclusion: The available information revealed a rare prescription of antiviral drugs for the treatment of influenza infections. The only A(H3N2) strain isolated during 2005/2006 and 29 (72.5%) of the 40 A(H3N2) strains from 2006/2007 showed to be resistant to amantadine, carrying the mutation S31N in their M2 sequence. Resistance to oseltamivir was identified in 6 (20.7%) of the 29 A(H1N1) strains from 2007/2008 through the exhibition of IC_{50} values between 230 to 560 times higher than the median value and the identification of the mutation H275Y in their NA sequence. These data contribute to the surveillance and research carried out at European and global level on influenza antiviral drug resistance.

Key words: *influenza, antiviral drugs, resistance*

/ Introdução

A gripe é uma doença com uma dimensão global e à qual se encontra associada uma elevada morbilidade e mortalidade[1]. A vacinação é a principal estratégia e a pedra angular da prevenção da gripe, encontrando-se também disponíveis antivirais que podem constituir adjuvantes dessa vacinação, mas com uma utilização limitada. Adicionalmente, estes antivirais específicos para a gripe constituem a única estratégia disponível para o tratamento desta doença do tracto respiratório[2].

Encontram-se, actualmente, disponíveis para uso clínico duas classes de antivirais específicos para a gripe: (1) os inibidores da proteína M2 (amantadina e rimantadina), que actuam na fase inicial do ciclo replicativo do vírus, inibindo o processo de descapsidação viral, e; (2) os inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir), que actuam fundamentalmente no final do ciclo replicativo, inibindo a libertação e promovendo a auto-agregação dos viriões recém-sintetizados[3,4].

Com a introdução destes antivirais na prática clínica foi necessário avaliar o potencial risco de emergência de vírus influenza resistentes. De facto, a emergência de estirpes resistentes aos inibidores da M2 foi identificada em 30 a 80% dos doentes, nas 48 a 72 horas após início da terapêutica antiviral[4]. Acresce que a nível mundial, a partir do Inverno 2002/2003, foi verificado um aumento súbito na percentagem de vírus influenza A(H3N2) resistentes a estes inibidores, que passaram a constituir mais de 90% das estirpes A(H3N2) em circulação na população em 2005/2006[5]. Em menor escala, para o mesmo Inverno de 2005/2006 e também a nível mundial, a percentagem de estirpes de vírus influenza A(H1N1) resistentes foi estimada em 15.6%[5]. Adicionalmente, todos os vírus influenza A(H5N1), aviários e de transmissão zoonótica, pertencentes ao clade evolutivo 1 e 80% dos vírus pertencentes ao clade evolutivo 2.1 exibiram resistência aos inibidores da M2[3].

No que respeita aos inibidores da neuraminidase (NAIs), a situação observada para cada um dos dois antivirais disponíveis é bastante diferente. A emergência de resistência ao zanamivir

tem sido raramente observada, distinguindo-se os dois casos identificados após terapêutica antiviral em doentes imunocomprometidos[6]. Por sua vez, a emergência de estirpes resistentes ao oseltamivir foi detectada em 0.32% dos adultos e em 4.1% das crianças sujeitos a terapêutica antiviral, em ensaios clínicos. Duas frequências mais elevadas, de 18% e 16%, foram estimadas no Japão em estirpes isoladas a partir de crianças. Contudo, estas resistências foram consideradas como uma consequência de uma subdosagem do antiviral durante o tratamento[3]. A emergência de resistência após terapêutica antiviral foi também identificada em cinco casos de infecção humana por vírus influenza A(H5N1) de transmissão zoonótica, notificados no Vietname e no Egipto[6]. A frequência de resistência ao oseltamivir na população em geral foi, até ao Inverno 2006/2007, muito reduzida (inferior a 1%)[7]. No entanto, durante o Inverno 2007/2008 verificou-se a súbita e inesperada emergência de vírus influenza A(H1N1) resistentes ao oseltamivir, num contexto de baixa utilização do antiviral a nível mundial[8]. Acresce que estes vírus resistentes persistiram em 2008/2009, constituindo aproximadamente 95% das estirpes A(H1N1) em circulação na população, de acordo com a informação obtida a nível mundial até 18 de Março de 2009[9].

A existência de redes de vigilância na área da emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe, a nível europeu (European Surveillance Network for Vigilance against Viral Resistance - VIRGIL, em colaboração com o European Influenza Surveillance Sheme - EISS) e a nível mundial (Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network – NISN, associada à WHO Global Influenza Surveillance Network – GISN), possibilitou a rápida detecção e divulgação de informação sobre a emergência de resistência ao oseltamivir nos vírus influenza A(H1N1) em 2007/2008[6]. Este episódio recente demonstrou e reforçou a necessidade e a importância da existência destas redes, para as quais são determinantes a recolha de dados clínicos, virológicos e epidemiológicos e a investigação conduzida em cada país na área da resistência. A nível nacional, desde o início de 2007 é desenvolvido no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, com o apoio e financiamento da Fundação Calouste Gulbenkian, um programa de vigilância e investigação na área da emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe. Este programa tem vindo a ser desenvolvido em estreita colaboração e com as parcerias já estruturadas no âmbito do Programa Nacional de Vigilância da Gripe.

Com este trabalho pretende-se divulgar e discutir os resultados obtidos até à data no âmbito da investigação realizada com base no programa nacional de vigilância da emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe, que desenvolvemos em Portugal.

/ Material e Métodos

As estirpes de vírus influenza analisadas durante este trabalho foram isoladas a partir de exsudados do tracto respiratório recebidos



no âmbito do Programa Nacional de Vigilância da Gripe, através das redes de Médicos Sentinela e dos Serviços de Urgência. A informação clínica e epidemiológica anexada a cada amostra foi também analisada, nomeadamente a informação sobre a prescrição e/ou exposição (por uso ou por contacto com um doente em terapêutica antiviral) a antivirais específicos para a gripe, que incluímos nas folhas de notificação de síndroma gripal desde 2005/2006.

No total, foram avaliadas para a susceptibilidade à amantadina 166 estirpes de vírus influenza A isoladas entre os Invernos 2004/2005 a 2006/2007. A susceptibilidade ao oseltamivir foi avaliada num total de 298 estirpes de vírus influenza isoladas desde 2004/2005 a 2007/2008 (Quadro I).

A susceptibilidade à amantadina foi avaliada genotipicamente por pirosequenciação, através da análise da presença das cinco mutações na sequência da proteína M2 que se encontram associadas ao desenvolvimento de resistência a esta droga antiviral (L26F, V27A/D, A30T, S31N e G34E). Esta metodologia foi efectuada no *Health Protection Agency* (HPA, Londres, Inglaterra), utilizando o protocolo descrito por Bright *et al.* (2005)[10] com as seguintes alterações: (1) na reacção de amplificação do gene M2 foram usados 5µl de RNA viral em 50µl de mistura de reacção e um total de 35 ciclos de amplificação, e; (2) na reacção de pirosequenciação, o primer de sequenciação M2 foi utilizado a uma concentração de 0.44µM/µl e o tempo de hibridação foi reduzido para dois minutos. O facto desta metodologia ter sido realizada no HPA limitou o número de estirpes avaliadas.

A susceptibilidade ao oseltamivir foi avaliada fenotipicamente por ensaio de fluorescência e, posteriormente, a nível genotípico, por sequenciação do gene da neuraminidase (NA). O ensaio de

QUADRO I – NÚMERO (PERCENTAGEM) DE ESTIRPES DE VÍRUS INFLUENZA AVALIADAS POR TIPO/SUBTIPO, INVERNO E METODOLOGIA APLICADA PARA CADA DROGA ANTIVIRAL.

		2004-2005			2005-2006			2006-2007		2007-2008		TOTAL
		A(H3N2)	A(H1N1)	B	A(H3N2)	A(H1N1)	B	A(H3N2)	B	A(H1N1)	B	
Amantadina	Pirosequenciação	75 (84,3)	6 (100)	-	1(100)	44 (95,7)	-	40 (52,6)	-	-	-	166 (67,2)
Oseltamivir	Fluorescência	76 (85,4)	4 (66,7)	33 (94,2)	1 (100)	39 (84,8)	49 (100)	20 (26,3)	2 (100)	29 (100)	45 (100)	298 (78,8)
	Sequenciação	20 (22,5)	3 (50)	1 (2,9)	1(100)	14 (30,4)	2 (4,1)	13 (17,1)	2 (100)	22 (75,9)	11 (24,4)	89 (23,5)

QUADRO II – INFORMAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DOS CASOS EM QUE SE VERIFICOU A PRESCRIÇÃO DE ANTIVIRAL.

Época	Semana	Rede	Distrito	Indivíduo			Antiviral	Resultado infecção vírus influenza
				Sexo	Idade (anos)	Vacinação		
2005/2006	**41**	SU	Beja	F	54	N	NR	Negativo
	44	SU	Bragança	F	69	N	NR	Negativo
	45	SU	Lisboa	F	43	S	NR	**Positivo (B)**
	48	SU	Beja	F	22	N	NR	Negativo
	2	SU	Braga	F	NR	N	NR	Negativo
	3	SU	Braga	M	34	NR	NR	Negativo
2006/2007	**44**	SU	Viseu	M	23	N	Oseltamivir	Negativo
	50	SU	Coimbra	F	31	S	NR	Negativo
	2	SU	Beja	F	29	N	Oseltamivir	Negativo
	5	SU	Beja	F	44	N	Oseltamivir	**Positivo (AH3)**
		SU	Beja	M	27	N	Oseltamivir	**Positivo (AH3)**
	6	MS	Coimbra	M	48	S	Oseltamivir	Negativo
		MS	Portalegre	F	NR	N	NR	Negativo
		SU	Faro	M	50	N	Oseltamivir	**Positivo (AH3)**
	7	SU	Lisboa	M	28	N	Oseltamivir	**Positivo (AH3)**
	8	SU	Beja	M	23	N	Oseltamivir	**Positivo (AH3)**
		SU	Beja	M	39	N	Oseltamivir	Negativo
2007/2008	**47**	SU	Lisboa	M	41	N	NR	Negativo
	51	SU	Beja	M	22	N	Oseltamivir	Negativo
	6	SU	Coimbra	M	29	N	Oseltamivir	**Positivo (B)**
		SU	Beja	M	42	N	Oseltamivir	Negativo
	8	SU	Beja	M	29	N	Zanamivir	Negativo
	10	SU	Aveiro	M	38	N	Oseltamivir	**Positivo (B)**
	13	SU	Aveiro	M	17	N	Oseltamivir	Negativo

SU: Serviço de Urgência; MS: Médico Sentinela; F – Feminino; M: Masculino; S: Sim; N: Não; NR: Não Referido

fluorescência foi efectuado utilizando o *Standard Operating Procedure* disponível online na biblioteca de protocolos de laboratório do EISS (www.eiss.org), baseado na metodologia desenvolvida por Potier *et al.* (1979)[11]. Através deste ensaio foi determinada, para cada estirpe de vírus influenza, a concentração de antiviral necessária para inibir 50% da actividade da NA do vírus (valor de IC_{50}). Com base nos valores obtidos foi posteriormente determinada, para cada subtipo de vírus influenza e Inverno, uma linha de base, definida por um *cut off* inferior e um *cut off* superior correspondentes a, respectivamente, 1.65 e 3 desvios padrão acima do valor mediano. As estirpes com um valor de IC_{50} superior ao *cut off* inferior foram classificadas como *minor outlier* e as com um valor de IC_{50} superior ao *cut off* superior como *major outlier*. Todas as estirpes classificadas estatisticamente como *outliers* e aproximadamente 25% das estirpes não *outliers* (seleccionadas aleatoriamente) foram avaliadas por sequenciação do gene da NA, correspondendo a um total de 89 estirpes

avaliadas (Quadro II). As sequências foram obtidas utilizando o sequenciador automático de DNA ABI PRISM Biosystems 3130XL Genetic Analyser após reacção de sequenciação cíclica com o kit de BigDye Terminator V.1.1., e posteriormente analisadas utilizando o software de análise genética Lasergene V.4.05 (DNASTAR Inc, USA).

/ Resultados

Prescrição e exposição a antivirais específicos para a gripe

Os antivirais foram raramente prescritos para o tratamento da infecção por vírus influenza na população em observação, nas redes de vigilância, e que recorreu aos cuidados primários e secundários durante os Invernos 2005/2006 a 2007/2008. Neste âmbito foi recebido um total de 24 notificações de síndroma gripal com indicação de prescrição de antiviral. Contudo, verificou-se um ligeiro aumento na frequência desta prescrição ao longo dos Invernos analisados, de 1.1% (6/538) em 2005/2006 para 1.5% (11/731) em 2006/2007 e posteriormente para 2.4% (7/289) em 2007/2008. A percentagem de notificações recebidas sem qualquer informação sobre a prescrição de antiviral foi ainda elevada em 2007/2008, apesar da redução de aproximadamente 2 vezes verificada entre os Invernos analisados (de 44.6% (240/538) em 2005/2006 para 22.8% (66/289) em 2007/2008).

Dos 24 casos em que foi indicada a prescrição de antiviral, 21 (87.5%) foram recebidos através da Rede de Serviços de Urgência, com a grande maioria (70.8%) a ser proveniente dos serviços de atendimento permanente dos Centros de Saúde. Em termos de distribuição destes casos no tempo, não foi observado nenhum padrão particular nos 3 Invernos analisados. No que respeita à sua distribuição geográfica, os casos em que se verificou a prescrição de antiviral tiveram origem em 9 dos 18 distritos de Portugal Continental, com uma grande parte dos casos (10;41.6%) a ser proveniente do distrito de Beja. Os antivirais foram maioritariamente prescritos a adultos (20;83.3%), sendo o oseltamivir o antiviral mais utilizado (14;58.3%). A análise laboratorial demonstrou a presença de vírus influenza em apenas 8 (33.3%) dos 24 exsudados do tracto respiratório recebidos e acompanhados das notificações com indicação da prescrição de antiviral (Quadro II).

Entre 2005/2006 e 2007/2008 não foram reportados casos em que se tenha verificado exposição a antivirais específicos para a gripe previamente à consulta e colheita da amostra respiratória. Contudo, nesses Invernos, essa informação foi omissa em aproximadamente 30% do total de notificações de síndroma gripal recebidas.

Susceptibilidade à amantadina

Todas as estirpes de vírus influenza A(H1N1) e as estirpes de vírus influenza A(H3N2) do Inverno 2004/2005 que foram avaliadas por pirosequenciação demonstraram ser susceptíveis à amantadina, uma vez que nenhuma das 5 mutações associadas ao desenvolvimento de resistência a esta droga antiviral foi identificada na sequência da proteína M2 (Figura 2A). No entanto, na sequência da única estirpe A(H3N2) isolada em 2005/2006 e em 29 (72.5%) das 40 estirpes A(H3N2) isoladas em 2006/2007 foi identificada a presença da mutação Ser31Asn (S31N), evidenciando a ocorrência de resistência à amantadina (Figura 2A).

Com base na informação epidemiológica disponível sobre os exsudados do tracto respiratório a partir dos quais foram isoladas as estirpes A(H3N2) de 2006/2007 resistentes, foi possível verificar que estas amostras foram colhidas ao longo de todo o Inverno, de doentes pertencentes a todos os grupos etários e de praticamente todas as regiões de Portugal Continental.

Susceptibilidade ao oseltamivir

A maioria das estirpes de vírus influenza A(H1N1) que foram avaliadas por ensaio de fluorescência exibiram valores de IC_{50} semelhantes entre si e abaixo da linha de base, demonstrando ser susceptíveis ao oseltamivir (Figura 1 e Figura 2B). A análise estatística revelou a presença de 2 *minor* e de 6 *major outliers* ao longo dos 4 Invernos analisados (2004/2005 a 2007/2008) (Figura 1). As 2 estirpes classificadas como *minor outlier*, sendo uma de 2005/2006 e outra de 2007/2008, exibiram uma redução de aproximadamente 2 vezes na susceptibilidade ao oseltamivir, comparativamente com o valor de IC_{50} mediano. No entanto, não foram identificadas na sua sequência da NA quaisquer mutações diferentes das observadas na sequência de outras estirpes de vírus influenza A(H1N1) que circularam no mesmo Inverno, evidenciando a presença de susceptibilidade ao oseltamivir. As 6 estirpes classificadas como *major outlier*, isoladas durante o Inverno 2007/2008, apresentaram uma redução de 230 a 560 vezes na susceptibilidade ao oseltamivir, comparativamente com o valor de IC_{50} mediano, motivo pelo qual foram consideradas potenciais estirpes resistentes. De facto, a análise da sua sequência da NA revelou a presença da mutação His275Tyr (H275Y - numeração N1), associada a um elevado nível de resistência ao oseltamivir, comprovando que 6 (20.7%) das 29 estirpes de vírus influenza A(H1N1) isoladas em 2007/2008 são resistentes a esta droga antiviral (Figura 2B).

A informação epidemiológica disponível mostrou que os exsudados do tracto respiratório, a partir dos quais foram isoladas as estirpes A(H1N1) resistentes, foram colhidos na proximidade e durante o período epidémico de gripe (semana 1 a 9 de 2008), de doentes pertencentes a praticamente todos os grupos etários e com origem em 3 dos 18 distritos de Portugal Continental (Portalegre, Braga e Viana do Castelo).

Relativamente ao subtipo de vírus influenza A(H3N2), todas as estirpes avaliadas por ensaio de fluorescência exibiram valores de IC_{50} semelhantes e abaixo da linha de base, demonstrando ser susceptíveis ao oseltamivir (Figura 1 e Figura 2B).

Tal semelhança não foi observada para os vírus influenza do tipo B. As estirpes isoladas em 2004/2005 exibiram valores de IC_{50} mais baixos do que os valores obtidos

para as estirpes isoladas em 2005/2006. Ao contrário, as estirpes isoladas em 2007/2008 exibiram uma grande amplitude de valores de IC_{50} (Figura 1). Apesar desta variabilidade, os valores de IC_{50} obtidos para praticamente todas as estirpes do tipo B avaliadas por ensaio de fluorescência situaram-se abaixo da linha de base, evidenciando a presença de susceptibilidade ao oseltamivir (Figura 1 e Figura 2B). Apenas 3 estirpes, uma de 2004/2005 e duas de 2005/2006, foram classificadas como *minor outlier* por análise estatística, apresentando somente uma ligeira redução na susceptibilidade ao oseltamivir (inferior a 2 vezes) (Figura 1). Adicionalmente, nenhuma das 5 mutações que até à data se encontram associadas ao desenvolvimento de resistência ao oseltamivir (E119V, D198N, H274Y, R292K, N294S – numeração N2) foram identificadas na sequência da NA, confirmando a susceptibilidade destas 3 estirpes à droga antiviral (Figura 2B).

/ Discussão

Este estudo mostrou que em Portugal entre os Invernos 2005/2006 e 2007/2008 a percentagem de prescrição de antivirais para o tratamento da gripe foi muito reduzida. Durante este período não foram observados casos cuja informação recolhida através da folha de notificação indicasse a exposição dos doentes a antivirais específicos para a gripe, nos dias anteriores à consulta e à colheita do exsudado do tracto respiratório. Estes resultados podem estar associados a vários factores, entre os quais se destaca a fraca adesão à prescrição destas drogas antivirais e aspectos relacionados com o comportamento praticado pelos doentes face à gripe. De facto, para muitos doentes que recorrem aos serviços de saúde, o tempo que mediou entre o início dos sintomas e a consulta torna menos efectivo o uso destas drogas antivirais, conduzindo à sua não prescrição.

No contexto da recolha de informação é ainda importante incentivar os médicos participantes nesta vigilância a preencherem integralmente as folhas de notificação, particularmente as informações relacionadas com a prescrição e/ou exposição aos antivirais.

O aumento de 1.1% para 2.4%, observado na frequência de prescrição de antivirais entre os Invernos analisados, não foi considerado relevante mas realça a necessidade e a importância de continuar a vigiar a emergência de estirpes resistentes aos antivirais a nível nacional.

No período em estudo, os antivirais foram maioritariamente prescritos a adultos, não se encontrando, no entanto, disponível informação acerca da presença de condições de risco entre os doentes tratados. O oseltamivir foi o antiviral mais prescrito, provavelmente tendo em consideração a vantagem relativamente ao zanamivir na via de administração, a sua farmacocinética e ao seu menor perfil de toxicidade comparativamente com os inibidores da proteína M2[4,5].

Neste estudo mostrou-se, também, que foi no Inverno 2005/2006 que se identificou a emergência das primeiras estirpes de vírus influenza A(H3N2) resistentes à amantadina. As estirpes com este

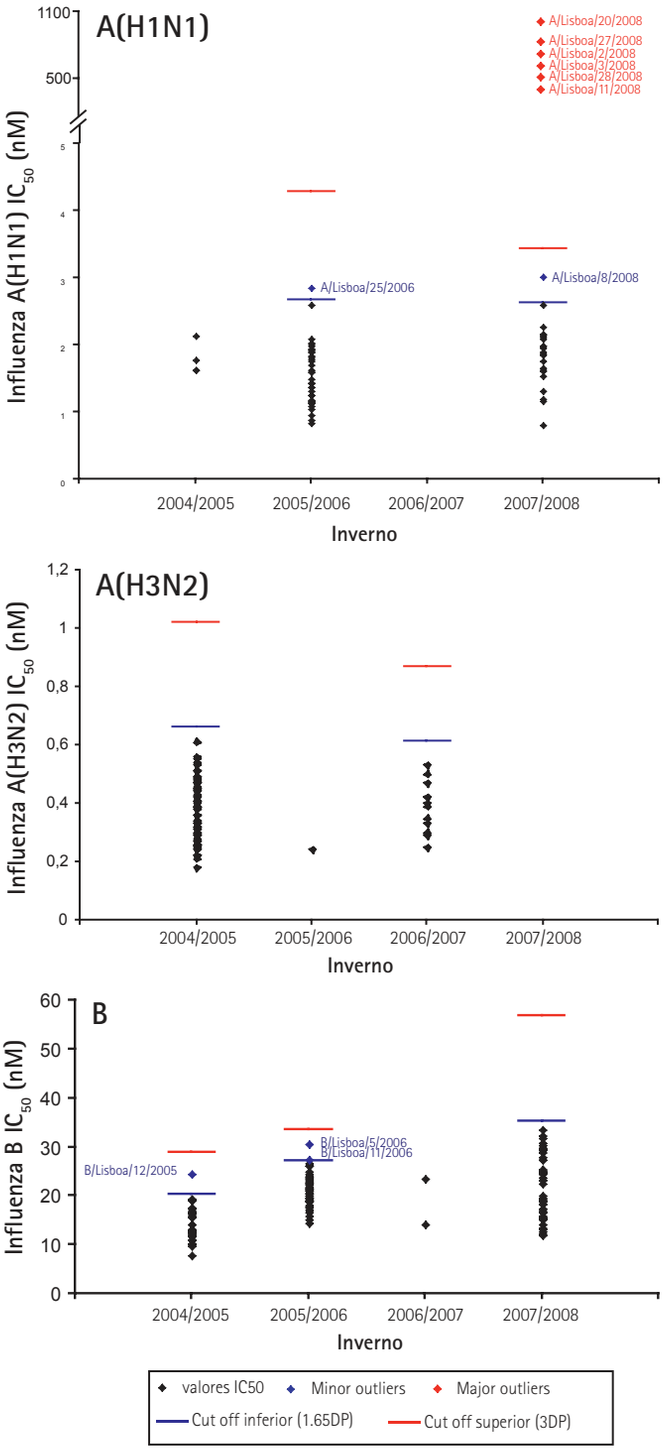


Figura 1 – Valores de IC_{50} obtidos para as estirpes de vírus influenza A(H1N1), A(H3N2) e B ao longo dos Invernos analisados, por ensaio de fluorescência.

perfil persistiram durante o Inverno seguinte (2006/2007), onde 72.5% dos vírus analisados eram resistentes. Durante o mesmo período temporal todas as estirpes de vírus influenza A(H1N1) analisadas foram susceptíveis à amantadina. Estas observações

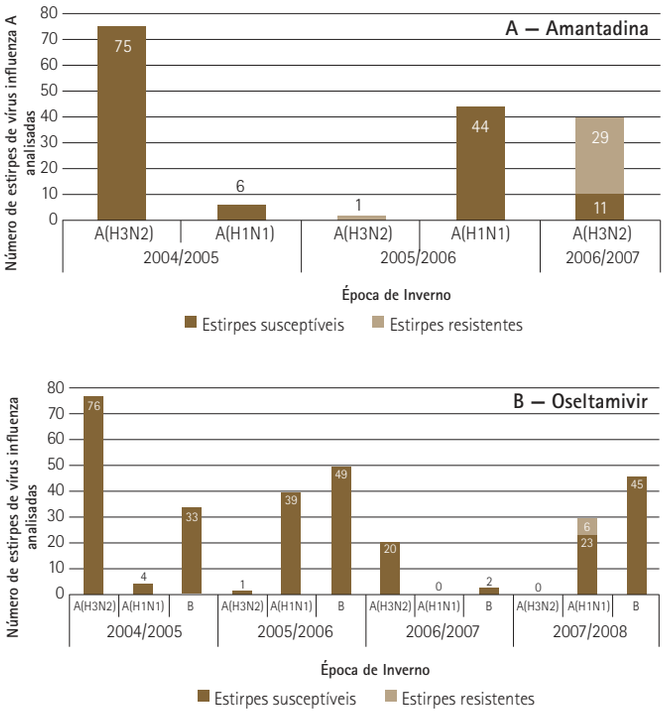


Figura 2 — Número de estirpes de vírus influenza susceptíveis e resistentes à amantadina (A) e ao oseltamivir (B), por tipo/subtipo e Inverno.

estão em conformidade com a elevada e crescente resistência à amantadina que tem vindo a ser observada nos vírus influenza A(H3N2), a nível mundial, particularmente desde 2002/2003[10].

As estirpes A(H3N2) resistentes à amantadina, analisadas neste estudo, apresentaram na sua sequência da proteína M2 a mutação S31N que inibe a ligação do antiviral ao interior do canal iónico constituído por esta proteína, como consequência da diminuição do tamanho e aumento da polaridade no local de ligação ao antivírico[12].

Na origem desta resistência poderá estar a dispersão a nível global de uma estirpe A(H3N2) com a mutação S31N que terá resultado da combinação de dois factores: (1) a pressão selectiva associada ao maior uso de amantadina no Sudeste Asiático (no contexto da síndrome respiratória aguda (SARS) e, posteriormente, do receio da transmissão zoonótica do vírus A(H5N1) associado às extensas epizootias provocadas por este vírus em aves domésticas e selvagens e ao potencial risco de uma nova epidemia mundial de gripe); e (2) a presença de mutações compensatórias no genoma desta estirpe resistente[13-15].

Relativamente ao oseltamivir, 6 (20.7%) das 29 estirpes de vírus influenza A(H1N1) isoladas em 2007/2008 mostraram resistência a esta droga antiviral. A resistência foi identificada através da obtenção de valores de IC_{50} muito elevados, entre 230 a 560 vezes superiores ao valor de IC_{50} mediano, e da identificação da mutação H275Y (numeração N1) na sua sequência da NA. Esta mutação encontra-se associada ao desenvolvimento de resistência ao oseltamivir nos vírus influenza com neuraminidase do subtipo A(N1), impedindo a formação de uma bolsa no sítio activo da NA que é essencial para a ligação do antivírico[16].

Tanto a nível nacional com internacional foi no Inverno de 2007/2008 que se observou pela primeira vez a emergência e a transmissão de estirpes de vírus influenza A(H1N1) resistentes ao oseltamivir que persistiram e aumentaram a sua frequência no Inverno de 2008/2009 [8,9]. A origem e a razão para esta dispersão global de vírus resistentes não se encontra completamente esclarecida mas, dado o baixo consumo de oseltamivir, não se encontra, muito provavelmente, associada ao uso desta droga antiviral[17]. No entanto, pensa-se que a maior capacidade de replicação e transmissão exibida por estes vírus, comparativamente com os outros vírus H275Y resistentes identificados anteriormente, poderá estar associada à presença de mutações compensatórias, localizadas potencialmente em qualquer gene do genoma viral[6]. A continuação da investigação e de estudos específicos na área da emergência de resistência aos antivirais, nos próximos anos, serão contributos essenciais para o conhecimento sobre a emergência de resistência ao oseltamivir.

Todas as estirpes de vírus influenza do subtipo A(H3N2) e do tipo B analisadas neste estudo foram susceptíveis ao oseltamivir. No entanto, a variação temporal observada nos valores de IC_{50} obtidos para as estirpes do tipo B evidencia a ocorrência de uma variação na susceptibilidade ao oseltamivir ao longo dos Invernos analisados (2004/2005 a 2007/2008), sendo que valores de IC_{50} mais elevados são indicativos de uma menor susceptibilidade ao antiviral. Diferenças relacionadas com a circulação predominante de estirpes pertencentes a diferentes linhagens (linhagem B/Yamagata e linhagem B/Victoria) podem explicar o aumento verificado nos valores de IC_{50} entre 2004/2005 (predomínio linhagem B/Yamagata) e 2005/2006 (predomínio linhagem B/Victoria). No entanto, não são suficientes para explicar os valores de IC_{50} mais elevados e com uma maior amplitude obtidos em 2007/2008 (predomínio linhagem B/Yamagata). A realização de uma extensa análise genética e filogenética da NA dos vírus influenza B, envolvendo a sequenciação da NA de um maior número de estirpes, e a continuação da investigação na área da emergência de resistência aos antivirais nos próximos Invernos serão essenciais para uma melhor compreensão da variação observada na susceptibilidade ao oseltamivir e para determinar o impacto das diferenças existentes entre as 2 linhagens B na susceptibilidade a esta droga antiviral.

A divulgação rápida e contínua de toda a informação coligida a nível nacional sobre a resistência aos antivirais específicos para a gripe contribui para a investigação realizada na região europeia e a nível mundial nesta área e na qual se baseiam as recomendações para o uso destes antivirais na prática clínica. Ainda, o facto de muitos países terem constituído uma reserva estratégica de antivirais, como parte do seu Plano de Contingência para uma Pandemia de Gripe, torna também importante a recolha continuada de informação sobre a emergência de resistência aos antivirais específicos para a gripe[6].

/ Bibliografia

1. Rebelo de Andrade H, Diniz A, Froes F. Gripe. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Pneumologia; 2003.

2. Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, Ciancio B. Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007 – Lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses. Euro Surveill. 2009;14(5).

3. Crusat M, de Jong MD. "Neuraminidase inhibitors and their role in avian and pandemic influenza" [Review]. *Antivir Ther.* 2007;12(4 Pt B):593-602.

4. Democratis J, Pareek M, Stephenson I. "Use of neuraminidase inhibitors to combat pandemic influenza". *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(5):911-5.

5. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, et al. "Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide". *J Infect Dis.* 2007;196:249-57.

6. Lackenby A, Thompson CI, Democratis J. "The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza". *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(6):626-38.

7. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay A, et al. "Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe". *Euro Surveill.* 2008;13(5).

8. ECDC, 2008. "Oseltamivir resistance in seasonal influenza virus". ECDC Online [actualizado a 9 Outubro de 2008]. http://ecdc.europa.eu/en/Health_Topics/influenza/news/news_Influenza_081009.aspx#oseltamivir.

9. WHO, 2009. "Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir – 2008/2009 influenza season, northern hemisphere". WHO Online [actualizado a 18 de Março de 2009]. http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf.

10. Bright RA, Medina M, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. "Incidence of adamantane resistance among influenza A(H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern". *Lancet.* 2005;366:1175-81.

11. Potier M, Mameli L, Belisle M, Dallaire L, Melancon SB. "Fluorometric assay of neuraminidase with a sodium (4-methylumbelliferyl-alpha-D-N-acetylneuraminate) substrate". *Anal Biochem.* 1979;94:287-96.

12. Stouffer AL, Acharya R, Salom D, Levine AS, Di Costanzo L, Soto CS, et al. "Structural basis for the function and inhibition of an influenza virus proton channel". *Nature.* 2008; 451:596-9.

13. Hayden FG. "Antiviral resistance in influenza viruses – implications for management and pandemic response". *N Engl J Med.* 2006;354(8):785-8.

14. Simonsen L, Viboud C, Grenfell T, Dushoff J, Jennings L, Smit M, et al. "The genesis and spread of reassortment human influenza A/H3N2 viruses conferring adamantane resistance". *Mol Biol Evol.* 2007;24(8):1811-20.

15. Weinstock DM, Zuccotti G. "Adamantane resistance in influenza A." *JAMA.* 2006;295(8):934-6.

16. Moscona A. "Neuraminidase inhibitors for influenza". *N Engl J Med.* 2005;353(13) :1363-73.

17. Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, Ciancio B. "Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007 – Lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses". *Euro Surveill.* 2009;14(5).

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Malária importada em Portugal - experiência de um Hospital do Norte do País

Imported Malaria in Portugal - the experience of a Northern Hospital

/ S. Ferreira[1] / R. Barros[2] / P. Leuschner[1] / P. Paiva[1] / P. Barbosa[1]

[1] Serviço de Medicina do Hospital de Santo António, Porto
[2] Serviço de Medicina do Hospital de Pedro Hispano, Matosinhos

Correspondência:
Sofia Ferreira
Rua do Passeio Alegre, 322, 3ºdto
4150-571 Porto
Telefone: 917921549
e-mail: sophiarferreira@yahoo.com

Trabalho realizado no Hospital de Santo António, Porto, Portugal

/ Resumo

Introdução: A malária importada é um problema crescente em muitos países ocidentais. O aumento do número de casos deve-se não só ao número cada vez maior de turistas que viajam para áreas endémicas, como também ao crescimento da população de imigrantes provenientes desses países. O atraso no reconhecimento e tratamento da malária associa-se a aumento da morbimortalidade.
Objectivos: Caracterizar os doentes com malária internados num Hospital Português.
Métodos: Estudo retrospectivo que incluiu os casos de malária importada confirmada microscopicamente, internados no nosso Hospital entre de 1999 a 2005.
Resultados: Foram incluídos 41 doentes com uma idade média de 61 anos. Todos foram infectados em África, 37% eram semi-imunes e apenas um fez quimioprofilaxia adequada. Todos os doentes tinham febre na apresentação. O tempo médio desde a chegada a Portugal e o início dos sintomas foi de 18 dias. A espécie de *Plasmodium* mais frequente foi *P. falciparum*. A parasitemia média na admissão foi de 8%. Vinte e um doentes tinham malária severa. A taxa de mortalidade foi de 7%.
Conclusões/ discussão: A malária importada em Portugal tem origem maioritária em países de África sub-sahariana. No contexto clínico adequado, o diagnóstico deve ser considerado mesmo semanas após o regresso do país endémico. Quimioprofilaxia adequada, diagnóstico e tratamento rápidos são fundamentais para reduzir a morbimortalidade.

Palavras-chave: malária; malária importada; malária grave.

/ Abstract

Background: Imported malaria is an increasing problem in many western countries. The rise is due to travelers visiting endemic areas for work or tourism or immigrants from tropical countries. Delay in recognition and treatment of malaria is associated with increase in morbidity and mortality.
Aim: This study was conducted to characterize hospitalized patients with malaria imported to Portugal.
Methods: A retrospective study was done on all cases of imported, microscopically confirmed, and admitted at our hospital between 1999 and 2005.

Results: We have included 41 patients with a mean age of 61 years. All patients acquired malaria in Africa, 63% were non-immune and only one patient made adequate chemoprophylaxis. All patients had fever. The mean time between arrival to Portugal and symptom onset was 18 days. The more frequent species of Plasmodium was P. falciparum. The mean parasitemia on admission was 8%. Twenty-one patients had severe malaria. The mortality rate was 7%. Conclusions/Discussion: Origen of imported malaria in Portugal is mainly from African sub-saharian countries. In the adequate clinical context, the diagnosis should be considered even weeks after traveling. An adequate chemoprophylaxis and a rapid diagnosis and treatment are crucial in order to reduce morbimortality.

Key-words: *Malaria; imported malaria; severe malaria.*

/ Introdução

A malária é uma doença potencialmente fatal, endémica em mais de 100 países tropicais e subtropicais. A malária importada é um problema crescente em muitos países ocidentais, não só pelo número cada vez maior de turistas que visitam áreas endémicas, como também de imigrantes provenientes desses mesmos países. Por ano, aproximadamente 125 milhões de viajantes internacionais visitam áreas endémicas e cerca de 30000 contraem malária (1, 2). Em Portugal, estima-se a ocorrência de 80 casos por ano (3), mas não há dados recentes publicados.

Durante a época de transmissão da malária, que varia consoante a região, todos os viajantes não imunes e os semi-imunes que são picados pelo vector da doença, a fêmea do mosquito *Anopheles sp*, estão em risco de contrair malária (2). É de salientar que os indivíduos semi-imunes estão em risco de infecção, simplesmente a severidade do quadro é geralmente limitada (4).

A maioria dos casos de malária em turistas ocorre por incumprimento do medicamento antimalárico profiláctico prescrito, profilaxia inadequada ou mesmo ausência de profilaxia, isto aliado a uma má prevenção das picadas de mosquito (2). A probabilidade de ter malária em viajantes não imunes, que permanecem em África Sub-Sahriana por um mês e não tomam profilaxia, é de um em cinquenta (1).

A demora no diagnóstico e tratamento da doença estão associados a um aumento da morbilidade e da mortalidade (5, 6). Uma vez que 90% dos viajantes que contraem malária apenas ficam sintomáticos após regressar ao país de origem, o reconhecimento da doença e o tratamento adequado estão dependentes da preparação dos médicos e laboratórios de países não endémicos (6).

/ Objectivos

Caracterizar a malária importada em doentes internados num Hospital Central em Portugal, com o objectivo final de melhorar a prevenção, reconhecimento, abordagem e tratamento desta doença.

/ Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo, com base na revisão dos processos clínicos de todos os doentes internados com malária microscopicamente confirmada num Hospital central do Norte de Portugal, entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2005. Registaram-se dados demográficos e epidemiológicos, apresentação clínica, achados laboratoriais, tratamento, complicações e resultado.

Definiu-se malária importada como aquela que tendo sido adquirida numa região endémica, foi diagnosticada e tratada depois do regresso a Portugal (6, 7).

Doente semi-imune foi definido como aquele que nasceu e teve como principal local de residência um país endémico para a malária (8).

Malária severa foi definida de acordo com os critérios da OMS publicados em 2000 (9).

/ Resultados

Foram incluídos 41 doentes, 21 dos quais com critérios de gravidade - "malária severa". A idade média foi de 61 anos, tendo a maioria dos doentes entre 21 e 65 anos. A idade média do grupo "malária não severa" foi de 43 anos e do grupo "malária severa" de 37 anos. Setenta e seis por cento dos doentes eram do sexo masculino, 61% de raça caucasiana e 39% de raça negróide.

Todos os doentes tinham como zona endémica de origem a África sub-sahariana, na sua maioria Angola e Moçambique (gráfico 1). A maioria foi infectada no Verão ou no Outono (61%), mas foram infectados doentes em todas as estações do ano.

Trinta e sete por cento dos doentes foram considerados semi--imunes. Este grupo representou 43% dos doentes com "malária severa". Vinte e dois por cento dos doentes permaneceram em áreas endémicas por mais de um ano (gráfico 2).

O tempo médio entre a chegada a Portugal e os sintomas iniciais, no grupo "malária severa", foi de nove dias (entre um dia antes da chegada e 59 dias após), e de 27 dias no grupo de "malária não severa" (entre três dias antes da chegada e 180 dias após) (quadro I). O tempo médio entre o início dos sintomas e a procura de cuidados médicos foi de quatro dias no grupo de "malária severa" e de três dias no grupo de "malária não severa". Em todos os doentes o diagnóstico foi feito na altura da observação inicial.

Apenas um doente fez a quimioprofilaxia adequada para o país endémico em questão. Oitenta por cento dos doentes não fez nenhum tipo de profilaxia e cinco tomaram cloroquina.

A apresentação clínica e principais alterações analíticas estão registadas na Tabela II. Todos os doentes tiveram febre e essa foi a queixa principal em 97,5%. Outros sintomas e alterações analíticas foram menos frequentes.

A parasitemia inicial foi quantificada em 25 doentes. A parasitemia média no grupo "malária não severa" foi de 2%, no grupo "malária severa" de 13% e de 17% no subgrupo internado em Cuidados Intensivos.

O *Plasmodium* foi caracterizado em 34% dos doentes. Trinta e oito por cento dos doentes com "malária severa" e 15% dos doentes com "malária não severa" tinham *Plasmodium falciparum*. Identificou-se *Plasmodium vivax* em 3 doentes, dois deles com "malária severa".

Gráfico 1 País de origem dos doentes

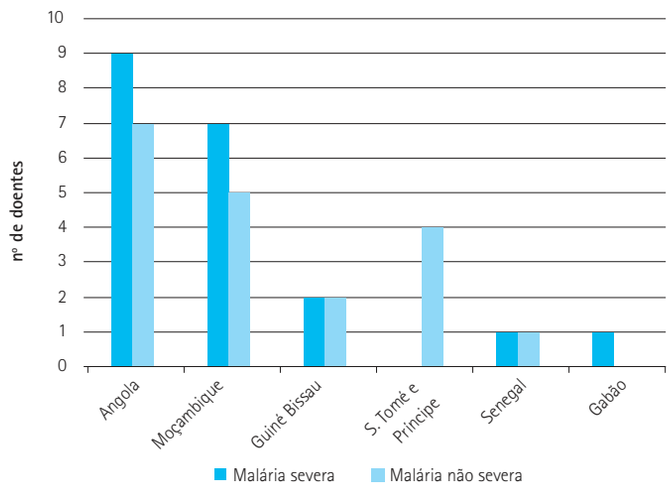


Gráfico 2 Tempo de permanência na região endémica

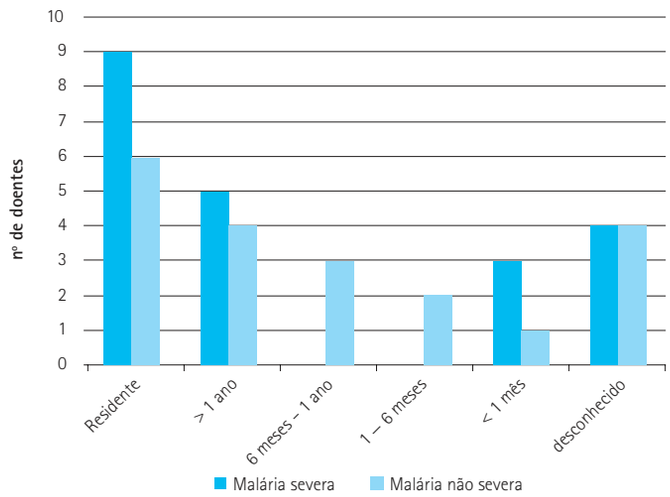


Gráfico 3 Critérios de gravidade

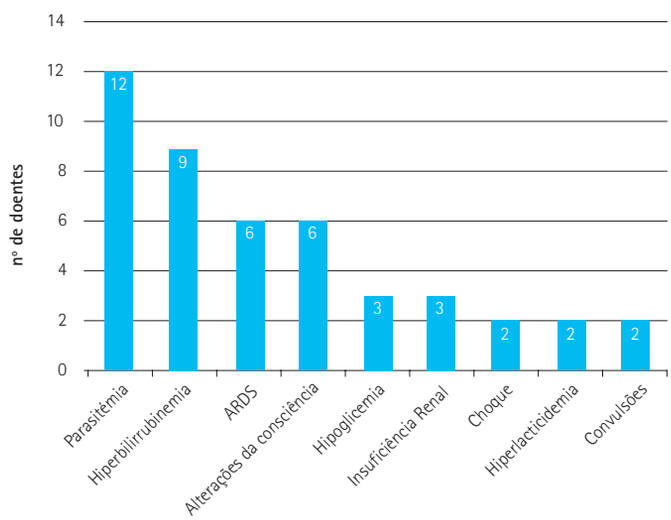


TABELA I – INTERVALOS DE TEMPO

	Malária severa	Malária não severa	Total
Primeiros sintomas (dias desde a chegada a Portugal)	9 dias (-1 a 59)	27 dias (-3 a 180)	18 dias
Diagnóstico e tratamento	4 dias	3 dias	3 dias
Alta	11 dias (4 a 33)	6 dias (1 a13)	8 dias

TABELA II – APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DADOS ANALÍTICOS

	Malária severa (n= 21)	Malária não severa (n=20)	Total (n=41)
Febre	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Mialgias	6 (29%)	8 (40%)	14 (34%)
Cefaleias	11 (52%)	8 (40%)	19 (46%)
Vómitos	4 (19%)	5 (25%)	9 (22%)
Diarreia	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)
Dor abdominal	2 (9,5%)	2 (10%)	4 (10%)
Icterícia	13 (62%) Média: 5,84mg/dl	10 (50%) Média: 2,89mg/dl	23 (56%)
Alterações da consciência	6 (29%)	-	6 (15%)
Convulsões	2 (9,5%)	-	2 (5%)
Anemia	13 (62%)	8 (40%)	21 (51%)
Hemólise	14 (67%)	11 (55%)	25 (61%)
Insuficiência renal	3 (14%)	-	3 (7%)
Hipoglicemia	3 (14%)	-	2+1 (7%)
Trombocitopenia	15 (71%) Média: 51000/µl	14 (70%) Média: 63785/µl	29 (71%)

Sessenta e seis por cento dos doentes foram tratados com quinino intravenoso e doxiciclina, seis doentes foram tratados só com quinino (incluindo uma mulher grávida), cinco doentes foram tratados com cloroquina e um com cloroquina e primaquina. O registo do tratamento realizado não estava disponível em três doentes.

O critério de gravidade mais comum foi um elevado nível de parasitemia (gráfico 3). Três doentes tinham quatro critérios de gravidade, um doente tinha três, treze doentes tinham dois e quatro doentes tinham apenas um.

Oito doentes foram internados nos Cuidados Intensivos: seis com necessidade de ventilação mecânica no contexto de ARDS, um após paragem cardiorespiratória, e o outro por alterações da consciência. Estes seis doentes correspondem a 19,5% do grupo total, e 38% do grupo "malária severa".

O tempo médio de internamento foi de 11 dias (entre quatro e 33) no grupo "malária severa" e de seis dias (entre um e 13) do grupo "malária não severa".

Três doentes faleceram, todos com "malária severa", correspondendo a uma taxa de mortalidade global de 7% (14% no grupo de "malária severa" e 37,5% do grupo internado nos Cuidados Intensivos). Um dos doentes falecidos era semi-imune. Os critérios de gravidade dos doentes falecidos foram: ARDS num dos doentes; convulsões, alteração do estado de consciência, parasitemia elevada (10%), hiperbilirrubinemia e ARDS num outro; convulsões e insuficiência renal no terceiro.

Foram registadas sequelas de relevo em dois doentes: tetraparésia, amputação dos dedos e cegueira de cores num doente; síndrome restritivo pulmonar no outro.

/ Discussão

Este trabalho caracteriza doentes internados com malária num país europeu. Um número desconhecido e possivelmente elevado de doentes com formas menos graves da doença tiveram alta directamente do Serviço de Urgência e não foram por isso incluídos. Por este mesmo motivo, os autores descrevem uma elevada percentagem de doentes com critérios de gravidade.

Portugal tem ainda hoje uma forte ligação com as suas ex-colónias em África, países endémicos de origem de grande parte dos doentes incluídos neste estudo. Os autores descrevem assim uma elevada percentagem de doentes semi-imunes, o que se correlaciona com o elevado número de imigrantes vindos de África. Surpreendentemente, o número de doentes semi-imunes no grupo "malária severa" é elevado (mais elevado do que no grupo "malária não severa"); provavelmente alguns doentes considerados semi-imunes tinham já perdido a sua imunidade, por terem estado por períodos prolongados fora das áreas endémicas.

O risco de transmissão de malária nos países endémicos varia sazonalmente, sendo mais elevado na época das chuvas. Todos os doentes incluídos neste trabalho, adquiriram malária em países em que a transmissão é possível durante todo o ano, ou pelo menos quatro a seis meses por ano. Assim sendo, a exclusão do diagnóstico não deve ser baseada na época do ano em que o doente esteve na região de risco.

A grande maioria dos doentes não fez nenhum tipo de quimioprofilaxia o que reflecte um aconselhamento inadequado ao viajante, ou, mais provavelmente, ignorância por parte dos doentes sobre a natureza potencialmente fatal da doença. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores (7). A cloroquina, usada por cinco doentes, é uma profilaxia inadequada para a África sub-sahariana. Para os seis países de origem deste grupo de doentes, a profilaxia recomendada é tipo IV (2), o que significa um elevado risco de malária por *Plasmodium falciparum* e multirresistência aos antipalúdicos, pelo que o tipo de profilaxia recomendada consiste na prevenção da picada do mosquito e quimioprofilaxia com mefloquina, doxiciclina ou atovaquona-proguanilo.

Febre num doente regressado de uma área endémica é um sinal inespecífico mas altamente sensível de malária. Os clínicos devem fazer um esforço para o esclarecimento do sintoma e devem ter um baixo limiar para a realização de um esfregaço. Os outros sintomas e sinais são menos sensíveis. Os dados analíticos, apesar de importantes, são inespecíficos. Foi interessante observar que 49% dos doentes não tinha anemia, e que 44% não tinha icterícia nem hiperbilirrubinemia, portanto, a ausência dos "sinais clássicos" de hemólise não exclui o diagnóstico.

Os sintomas de malária só se desenvolvem na fase eritrocítica do ciclo de vida do *Plasmodium* (4). Neste trabalho, os autores observaram que o intervalo entre a chegada a Portugal e o início dos sintomas foi três vezes superior no grupo da malária não severa em relação ao da malária severa. Este facto pode ter relação com "inoculação com baixa dose de parasitas" (4). Um grande intervalo de tempo entre a chegada de um país endémico e os sintomas iniciais, não deve ser um critério de exclusão do diagnóstico de malária e esta deve ser considerada mesmo se os sintomas se iniciam meses após a viagem.

A taxa de mortalidade observada no grupo "malária severa" é semelhante à descrita noutros estudos (11). Os autores observaram uma relação directa entre o risco de morte e o nível de parasitemia, particularmente para os doentes não imunes, facto descrito já por outros autores (4). De uma enorme importância em termos de prática clínica, é o conhecimento sobre a capacidade única da infecção por *Plasmodium falciparum* ser fatal (1, 7). Neste estudo, o elevado número de doentes com parasitemia não quantificada e espécie de *Plasmodium* não caracterizada, implicou que todos os incluídos tenham sido tratados, pelo menos inicialmente, como tendo uma infecção potencialmente severa. Os dois doentes com malária severa e infecção por *Plasmodium vivax*, provavelmente tinham infecção mista, dado que apesar de todas as subespécies causarem uma doença febril e debilitante, apenas a infecção por *P. falciparum* tem um risco considerável de morte (10, 12).

O regime terapêutico tendo como base o quinino, usado na maioria dos doentes, é aceitável, dado que a região endémica de origem se caracteriza por sensibilidade ao quinino e resistência à cloroquina. Assim sendo, a cloroquina não é um esquema aconselhável para doentes infectados na África sub-sahariana, embora neste estudo o uso desta droga em monoterapia não tenha tido relação com falência terapêutica ou morte.



/ Bibliografia

1. Kain KC, Keystone JS. "Malaria in travelers. Epidemiology, disease and prevention". *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:267.

2. International travel and health. Malaria. World Health Organization 2005; Chapter 7: 132-151.

3. Legros F, Danis, M. and Eurosurveillance Editorial Board. "Surveillance of malaria in European Union countries". *Eurosurveillance May 1998*; vol 3. nº5: 45-47.

4. Leder K, Weller PF. "Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis of malaria". *Uptodate 2006* (www.UpToDate.com).

5. Greenberg A, Lobel HO. "Mortality from Plasmodium Falciparum malaria in travelers from the United States". *Ann Intern Med* 1990; 113:326-7.

6. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. "Imported Malaria: Prospective Analysis if Problems in Diagnosis and Management". *Clin Infect Dis* 1998; 27: 142-9.

7. Jelinek T, Nothdurft HD, Loscher T. "Malaria in Nonimmune Travelers: a synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients". *J Travel Med* 1994; 1:199-202.

8. Bunn A, Escombe R, Armstrong M, Whitty C.J.M, Doherty J.F. Falciparum "Malaria in malaria-naïve travelers and African visitors". *Q J Med* 2004. 97: 645-649

9. Severe malaria. World Health Organization. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94 (Suppl 1):1-90.

10. Mackintosh C.L, Beeson J.G, Marsh K. "Clinical features and pathogenesis of severe malaria". *Trends Parasitol* 2004; 20(12):597-603.

11. Corne P, Klouche K, Basset D, Amigues L, Béraud J. J, Jonquet O. "Paludisme grave d'importation chez l'adulte: étude retrospective de 32 cas admis en reanimation". *Pathologie Biologie* 2004; 52: 622- 626.

12. Baird J.K. "Efectiveness of antimalarial drugs". *N Engl J Med* 2005; 352: 1565-77

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Correlatos clínicos e emocionais no contexto de isolamento hospitalar: estudo qualitativo a propósito de três casos clínicos

Clinical and emotional correlates in hospital isolation: qualitative study about three clinical cases.

/ R. Margalho[1] / A. S. Caetano[2] / C. Nazareth[3] / F. Coelho[4] / I. Ramos[5] / H. Alves [6] / R. Sá[7] / J. G. Saraiva da Cunha[8] / A. A. Meliço-Silvestre[9]

[1] Psicóloga Clínica, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Interna do Internato Complementar de Infecciologia, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[3] Interna do Internato Complementar de Infecciologia, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[4] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra. Presidente da C.C.I.
[5] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[6] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[7] Assistente Hospitalar de Infecciologia, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[8] Director do Serviço de Doenças Infecciosas, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra
[9] Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Director do Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra

Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Correspondência:

Renata Margalho
Departamento de Doenças Infecciosas;
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra

Telefone: +351 239400402
Fax: +351 239402407
e-mail: renatamargalho@gmail.com

/ Resumo

O isolamento por via aérea representa uma situação clínica específica que frequentemente precipita sintomatologia depressiva e ansiosa. A actuação multidisciplinar facilita a identificação de factores de risco e potencia competências individuais que contribuem para a qualidade de vida e recuperação clínica do doente. Através destas actuações numa dinâmica microssocial, ampliam-se os ganhos com minimização de custos sociais e económicos.

Palavras-chave: Percepção do doente, isolamento hospitalar, tuberculose, VIH

/ Abstract

Airborne isolation represents a specific clinical situation that for the patient is experienced, often, as a precipitating factor for depressive and anxious syndromes. The multidisciplinary action facilitates the recognition of risks factors and promotes an individual skill that contributes to quality of life and clinical recovery. Through these micro social actions extend earnings minimizing economic and social costs.

Key-words: *Patient perception, respiratory isolation, HIV, TB*

/ Introdução

A situação clínica de um isolamento hospitalar é, ainda hoje, uma realidade que activa percepções disfuncionais, representações sociais negativas e neste sentido traz implicações clínicas e emocionais para o doente. Os procedimentos de controlo da infecção são, frequentemente, factores precipitantes de perturbação de humor e de ansiedade. Efectivamente a colocação do doente em isolamento é uma ferramenta importante para o controlo das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS), contudo esta experiência pode representar uma vivência, para o doente e seus familiares, com um impacto emocional negativo.

De acordo com a literatura o cenário clínico de isolamento hospitalar aumenta os níveis de ansiedade, sintomatologia depressiva e alteração do padrão de sono e apetite. Existem populações mais vulneráveis, tais como os doentes com comorbilidade psiquiátrica e população geriátrica, para quem este acontecimento de vida, o internamento em regime de isolamento hospitalar, pode representar um factor precipitante para agudização de depressão[1].

A infecção hospitalar implica três agentes: o hospedeiro, o agente infeccioso e a transmissão. Esta tríade clínica ainda tem subjacentes características, predominantemente por parte do hospedeiro, que vão condicionar toda a dinâmica do processo infeccioso bem como da capacidade, por parte do doente, em lidar com as adversidades da doença e do contexto supracitado. Assim sendo, existe uma discreta, mas activa, participação de traços da personalidade, estados emocionais e nível socioeconómicos. Existe também uma influência por parte do doente na forma como encara a sua situação de doença, as condições e motivos de internamento.

Uma simples ida à consulta gera desconforto, pois interfere com as rotinas de vida diária do indivíduo. As implicações relacionadas com mudanças e alterações de práticas comuns do quotidiano são efectivamente uma fonte geradora de stress e ansiedade. Numa situação de internamento este desconforto promove alterações emocionais com estrutura predominantemente ansiosa que condiciona o estado geral do doente. As implicações nos estilos de vida do doente são mais significativas uma vez que o seu funcionamento global está fragilizado, ou seja, incapaz de trabalhar, estar com a família, etc.

Neste sentido, integramos uma perspectiva crítica que contraria a perspectiva tradicional através de práticas pró-activas e dinâmica multidisciplinar. Este modelo de saúde associado a uma perspectiva crítica tem em consideração o doente, as suas competências, fragilidades clínicas e psicológicas. As vantagens desta prática são a diminuição de condições clínicas desfavoráveis, actividades clínicas humanizadas e com qualidade.

Os mecanismos de defesa do organismo associadas aos princípios da Psiconeuroimunologia (PNI), que condicionam os estados emocionais, são uma ferramente fundamental do doente para conseguir lidar com a patogenia dos microoganismos. Os acontecimentos de vida inesperados, como é exemplo uma situação de internamento, interferem com características psicológicas que por sua vez activam o funcionamento do sistema nervoso central, resposta hormonal e mudança comportamental. Todos estes sistemas traduzem uma mudança imunológica. Valorizando este princípio teórico (PNI), o doente em situação inesperada e com exigências emocionais adversas fica susceptível a alteração dos estados imunitários[2].

De acordo com a revisão da literatura e os pressupostos descritos particularizamos uma realidade da infecção hospitalar, o isolamento por via aérea, dada a sua prevalência e implicações ao nível da saúde pública.

A percepção do isolamento hospitalar (IH) é distinta para o doente e para o clínico, evidenciando entendimentos diversos perante o mesmo fenómeno, ou seja, o internamento e suas circunstâncias[3]. Se para o profissional de saúde é uma questão técnica, pragmática, com

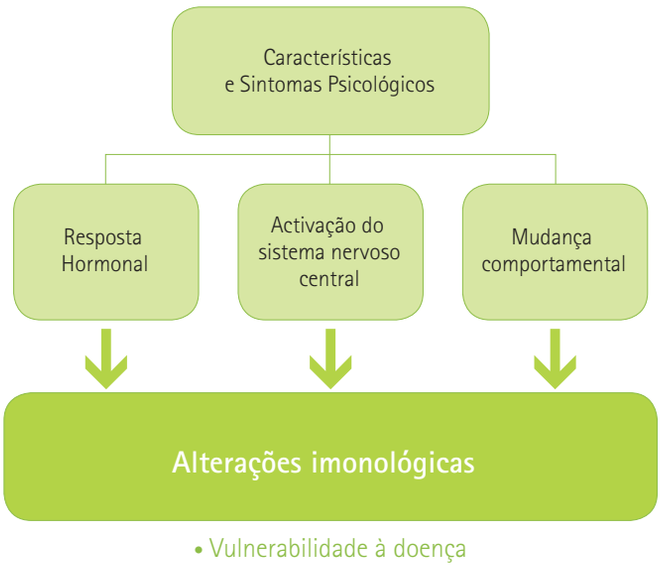


Figura 1 — Pressuposto da Psiconeuroimunologia (adaptado de Cohen & Herbert, 1996).

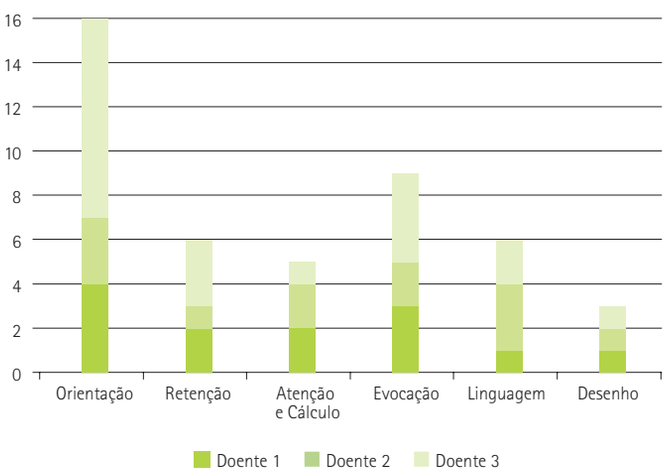


Gráfico 1: Mini Mental State

provável tratamento associado, para o doente trata-se de uma circunstância frequentemente desconhecida, geradora de sentimentos negativos tais como angústia, baixa auto estima, revolta, sensação de incapacidade e de ideia de morte.

Neste sentido, o objectivo do presente artigo, de carácter qualitativo, é reflectir sobre as controvérsias destas situações clínicas e tentar minorar as condicionantes negativas para o doente através da actuação clínica multidisciplinar.

/ Metodologia

Procedemos à avaliação e tratamento clínico e psicoterapêutico de três casos clínicos, internados no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, em regime de isolamento por via aérea.

/ Resultados

Caso n.º1: Doente do sexo F, 69 anos de idade, caucasóide, internada em Março de 2008 no Serviço de Doenças Infecciosas no Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC, EPE) por quadro de astenia e anorexia marcadas, perda ponderal, hipersudorese de predomínio nocturno, tosse pouco produtiva e dispneia de esforço com 3 meses de evolução.

Iniciou terapêutica antibacilar. Teve alta com recomendação de vigilância analítica regular e tentativa de ajuste das dosagens dos antibacilares.

Durante o internamento foi solicitado o pedido de consulta de Psicologia Clínica devido a sintomatologia depressiva. A doente encontrava-se em regime de isolamento por via aérea apresentando idade aparente superior à real, aspecto pouco cuidado, lentificação psicomotora, dificuldade no estabelecimento de contacto visual, choro fácil, pouco colaborante. Humor depressivo, pouco reactivo. Discurso organizado, pouco produtivo, não espontâneo, aumento do tempo de latência. Ligeira lentificação do pensamento. Negou ideação suicida. Baixa auto-estima com sentimentos de vergonha, sem alteração senso-perceptiva. Orientada no espaço e tempo, ligeiro défice de atenção, mantidas capacidades mnésicas. *Insight* diminuido. Percepção de si própria, dos outros e do futuro negativas. Sem registos de história prévia pessoal e familiar de doença mental ou neurológica. Personalidade prévia introvertida e reservada, mas com funcionamento global adaptativo. Percepção sobre a doença desajustada, associada a estereótipos negativos, pouca informação sobre a doença e suas implicações. Mini Mental Stase (MMS) alterado, contudo não sugestivo de perturbação cognitiva, devendo-se o resultado desfavorável à atitude não colaborante da doente. A doente beneficiou de Terapia Cognitiva Comportamental - TCC individual, com acompanhamento diário tendo como focos terapêuticos a desmistificação da percepção sobre a doença, desafio de crenças disfuncionais relativas aos procedimentos clínicos - barreiras de protecção (uso da máscara) - discussão das vantagens de colaboração e adesão ao tratamento, reavaliação do conceito de qualidade de vida e elaboração de projectos de futuro.

Caso n.º2: sexo feminino, 47 anos, caucasóide, internada em Outubro de 2008 no SDI dos HUC por quadro clínico com três anos de evolução, caracterizado por astenia, febre, tosse produtiva com expectoração mucosa e toracalgia à direita com características pleuríticas. Tratava-se de uma doente com Infecção VIH1, estadio B2 dos CDC, com seguimento irregular na Consulta de Imunodeficiência desde Maio de 2006. Apresentava ainda antecedentes de obesidade



mórbida, hemiparésia facial à direita, cirrose hepática alcoólica e múltiplos internamentos em Psiquiatria por intoxicações medicamentosas voluntárias em contexto de doença afectiva bipolar. De referir ainda passado de reclusão, com duração de 2 anos, por homicídio involuntário.

Relativamente à intervenção da Psicologia Clínica a doente foi encaminhada por alteração do comportamento. Idade aparente superior à real, aspecto descuidado, agitação psicomotora, colaborante mas com contacto desadequado. Humor eufórico, labilidade emocional, com discurso verborreico, ligeira aceleração do pensamento e ideias desorganizadas descrevendo projectos de futuro bizarros. Orientada no espaço e tempo, com dificuldades na capacidade de atenção e concentração. Défices ao nível da memória de recuperação. Não foram apuradas alterações senso-perceptivas, contudo a obervação clínica era sugestiva de um episódio hipomano. Doente apenas refere como motivo de internamento a infecção VIH desconhecendo a situação clínica que motiva o isolamento por via aérea. Recolhemos informação colateral tendo sido apurado história prévia de doença mental, perturbação afectiva bipolar (PAB). Neste sentido solicitamos apoio da Psiquiatria e após estabilização do humor desenvolvemos psicoterapia de suporte. Acompanhamento diário, com explicação do racional cognitivo-comportamental da PAB para treino de identificação dos sintomas de acordo com as constelações sintomáticas (emoções, cognições e comportamentos). Elaboração de gráficos de humor e desafio de crenças disfuncionais. Também foi desenvolvida sessão psicoeducativa sobre Vírus da Imunodeficiência Humana, treino de controlo do impulso e discussão dos ganhos de comportamentos de adesão. Teve alta, assintomática, para o CDP de Aveiro e seguimento em Consulta de Imunodeficiência.

Caso n.º3: Doente do sexo feminino, 35 anos, etnia cigana, internada em Dezembro/2008 no SDI dos HUC por síndrome febril e tosse seca com 2 dias de evolução após parto eutócico, no contexto de infecção VIH1 diagnosticada durante o parto, havendo sugestão da imagiologia de tuberculose pulmonar.

À admissão apresentava-se taquipneica, acianótica, subfebril, hemodinamicamente estável.

A doente é encaminhada para a Psicologia Clínica por atitude não colaborante, pretendia abandonar o internamento. No decorrer da observação clínica evidenciava facies triste, choro fácil, idade aparente inferiror à real, comportamento motor lentificado, contacto cordial ainda que

reservado. Humor depressivo, ideias recorrentes de abandono do internamento verbalizando "tenho de ir cuidar dos meus filhos, tenho de ir embora, estou longe de casa" (sic). Discurso pobre, pensamento ruminante, sem alterações senso-perceptivas, com défices mnésicos ligeiros. Orientada no espaço e tempo, nega ideação suicida. Diagnóstico recente de infecção VIH no pós-parto, modo de infecção sexual, desconhece fonte de infecção. Conhecimento sobre a doença pobre. A intervenção psicoterapêutica centrou-se no treino de adesão ao tratamento, despiste de depressão pós-parto e psicoeducação sobre a doença.

/ Conclusões

Ainda que actualizada a informação científica sobre matérias tão discutíveis como são as IACS são frequentes os receios, medos e angústias condicionarem práticas clínicas. Estes condicionalismos podem ser devido à influência de representações sociais, traços de personalidade, estratégias de educação parental e estatutos sócio-culturais.

As figuras do cuidador, profissional de saúde, são uma referência para o doente e neste sentido tendo em consideração o entendimento do doente sobre a sua condição clínica, em função de conhecimentos diferenciados e competências profissionais é importante facultar informação ao doente sobre a sua situação clínica.

Esta comunicação deve implicar uma linguagem clara e acessível para que sejamos compreendidos. Através da pragmática da comunicação humana funcional eliminamos interpretações disfuncionais e catastróficas minimizando a probabilidade de ocorrência de síndromes depressivos e ansiosos[6]. A conduta preventiva, informando inicialmente o doente é preferencialmente indicada. Contudo, existem sinais de alerta de perturbação de adaptação, com humor depressivo e ou ansioso, que podem ser minimizados. Sinais esses, mais frequentes, que são o humor depressivo, atitude pouco colaborante, choro fácil, discurso caracterizado por pensamentos negativos e ideias de morte, lentificação do processamento de informação.

Ao sermos compreendidos, a natureza das angústias, próprias da circunstância do internamento, ficam esbatidas uma vez que os motivos da situação de saúde são acessíveis ao doente. Ao compreender o que se passa com o seu corpo consegue equilibrar os níveis emocionais de forma adaptativa.

Como já foi referido o contexto de isolamento hospitalar condiciona o bem-estar emocional e físico dos doentes, sendo uma experiência favorável para o desenvolvimento de sintomatologia depressiva e ansiosa[4,5]. É importante clarificar ao doente e familiares os motivos da utilização das barreiras de protecção e a forma correcta de utilização. São estratégias que reorganizam as crenças sobre saúde e doença de uma forma ajustada, ou seja, estando informados conseguem os profissionais de saúde ter estas figuras, doente e rede de suporte, como aliados no processo de cura e recuperação conseguindo comportamentos de adesão. Reforçamos esta consideração relacionada com a rede de suporte pessoal traduzida pelas visitas, amigos e familiares, que quando não devidamente informados tornam-se figuras de desorganização emocional em função de desconhecimento ou ideias erradas sobre o motivo de internamento[7,8]. Neste sentido, minimizamos situações de conflitos comunicacionais e inter-relacionais.

Existem populações especiais, doentes com história prévia de doença mental e população geriátrica, que fazem desta particularidade clínica, isolamento hospitalar, um factor potencial de exacerbação psicopatológica. Devemos assim articular planos de actuação multidisciplinar no sentido de reunir conhecimentos científicos úteis e necessários para um tratamento de sucesso[8].

Em suma, através dos processos de comunicação e informação em saúde, actualizando conhecimentos e conciliando essa mais-valia com as práticas clínicas conseguimos modificar estados fisiológicos e cognições sobre saúde e doença. De acordo com os processos de facilitação da expressão emocional com o apoio psicoterapêutico diminuímos a comorbilidade de ansiedade e depressão bem como aumentamos o comportamento de adesão. Os processos relacionais e afectivos vão garantir a humanização dos serviços de saúde e permitir que o doente crie uma sensação de confiança e respeito pelos serviços de saúde e seus profissionais.

Tendo em consideração uma intervenção multidisciplinar, promovemos processos de reabilitação emocional e clínica que permite aceder a uma qualidade de vida ajustada diminuindo custos pessoais, sociais e económicos.

/ Referências Bibliográficas

1. Jones, JF. "An extended concept of altered self: chronic fatigue and post--infection syndromes". *Psychoneuroendocrinology* 2008 Feb;33(2):119-29. Epub 2007 Dec 26

2. Cohen S, Herbert TB. 1996. "Health Psychology: psychological factors and psysical disease from perspective of human psychoneuroimmunology". *Annual Review of Psychology*, 47, 113-142.

3. Donaldson AD, Jalaludin BB, Chan RC. 2007. "Patient perceptions of osteomyelitis, septic arthritis and prosthetic joint infection: the psychological influence of methicilin-resistant Staphylococcus aureus. Intern." *Med J. Aug*; 37 (8): 536-42. Epub 2007 Apr 16.

4. Cocci C, Bianchi G, Nativio V, Nicolino F, Montuschi F, Magalotti D, Zoli M. "Perception of the health related quality of life and psychological status in oldest hospitalized patients without cognitive impairment". *Arch Gerontol Geriatr* Suppl. 2004, (9): 75-84.

5. Husain MO, Dearman SP, Chaudhry IB, Rizvi N, Waheed W. "The relationship between anxiety, depression and illness perception in tberculosis patients in Pakistan". *Clin Pract Epidemol Ment Health.* 2008 Feb 26;4:4.

6. Vega P, Sweetland A, Acha J, Castillo H, Guerra D, Smith Fawzi MC, Shin S. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 Jun;8(6):749-59

7. *Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R.* "Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future". *Psychosom Med.* 2002 Jan-Feb; 64(1):15-28.

8. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. "Psychoneuroimmunology: can psychological interventions modulate immunity?". *Consult Clin Psychol.* 1992 Aug;60(4):569-75

9. Catalan G, Houstan HS, Catalano M C, Butera A S, Jennings SM, Hakala SM, Burrows SL. "Anxiety and Depression in Hospitalizes Patients in resistant organism isolation". *Southern Medical Journal.* 2003 Volume 96, Number 2, February. 141-145.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Meningoencefalite e Síndroma de Miller Fisher em seroconversão VIH1 – caso clínico

Meningoencephalitis and Miller Fisher syndrome presenting acute HIV type 1 infection – clinical case

/ **Sofia Caetano**[1] / **Isabel Ramos**[2] / **Rosa Sá**[3] / **Isabel Santana**[4] / **Saraiva da Cunha**[5] / **A.Meliço-Silvestre**[6]

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[3] Assistente Hospitalar do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[4] Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[5] Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[6] Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência:
Sofia Caetano
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telefone: +351239400400
e-mail: sofiacaetano@gmail.com

/ Resumo

As manifestações clínicas associadas à síndroma viral aguda da infecção VIH podem assumir aspectos muito diversos. A síndroma mononucleósica é a forma de apresentação mais comum, mas quadros neurológicos podem estar presentes em 17% dos casos da infecção aguda primária, sintomática, pelo VIH. De entre as manifestações neurológicas, foram já descritos quadros de meningite linfocitária, encefalite, síndroma de Guillain Barré e variantes e, mais raramente (10 casos descritos até Março/2007), de paralisia de Bell bilateral. Neste contexto, descrevemos um caso clínico de meningoencefalite e sintomatologia neurológica muito sugestiva de síndroma de Miller Fisher como forma de apresentação de uma seroconversão VIH1.

Palavras-chave: Seroconversão VIH1; Meningoencefalite; Síndroma de Miller Fisher.

/ Abstract

The clinical presentations associated to acute HIV type 1 infection can be very pleomorphi; mononucleosic syndrome is the most common presentation, but neurological features can be present on 17% of cases. Linphocytic meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrome syndrome and variants and, very less common, bilateral Bell palsy (only 10 cases described until March/2007), have already been reviewed. We describe a clinical case of meningoencephalitis and clinical manifestations suggesting Miller Fisher syndrome as presentation of acute HIV type 1 infection.

Key-words: *Acute HIV type 1 infection; Meningoencephalitis; Miller Fisher syndrome*



/ Introdução

A síndroma de Miller Fisher é considerada uma variante da síndroma de Guillain Barré[1,2].
O mecanismo patogénico desta variante assenta na desmielinização aguda, inflamatória e idiopática, dos nervos periféricos, que ocorre de modo descendente[1,2]. A localização pré ou pós-sináptica do bloqueio da condução nervosa é ainda controversa[1,3]. Caracteriza-se, clinicamente, pela tríade: arreflexia, oftalmoplegia e ataxia, que se verifica em 100% dos doentes[1,2,3,4]. Em 90% dos casos descritos, uma infecção vírica aguda antecede as manifestações neurológicas[4] (64% dos quais foi uma infecção respiratória alta[4]); os sintomas iniciais mais comuns são diplopia (65%) e alterações intestinais (32%)[4]; em cerca de 50% dos doentes, surgiram manifestações clínicas adicionais, como blefaroptose e paralisia bulbar[4]; fadiga muscular generalizada ou falência dos músculos respiratórios, com necessidade de suporte ventilatório, são mais raros[2,4].

O *ratio* "homem: mulher" é de 3:2, ocorrendo numa idade média de 42 anos[2,3,5].

Achados laboratoriais sugestivos são a proteinorráquia elevada[2] (64,4%), com contagem celular do LCR normal[2] (acima de 60%) – denominada dissociação albuminocitológica[1,4].
O diagnóstico é confirmado pela presença em circulação de anticorpos anti-GQ1b (gangliosídeo com 4 moléculas de ácido N-acetilneuramínico), reactivos contra componentes dos complexos de hidratos de carbono da mielina[1,2,4]. Estes anticorpos (acs) da classe IgG foram detectados particularmente nos pares craneanos oculomotores e neurónios sensoriais, o que poderá, em parte, justificar o espectro clínico da síndroma de Miller Fisher[3,5]; o valor da sua titulação está relacionado com a fase evolutiva da doença[1]: atinge o nível sérico máximo durante a fase de apresentação clínica mais aguda, decrescendo com a melhoria sintomática, até negativar cerca de 1 mês (em média) após o início dos sinais/sintomas[1]. A documentação das anomalias da condução nervosa por electromiografia e outros estudos de condução nervosa, bem como as imagens de hipercaptação do tronco cerebral, cerebelo e pares craneanos obtidas por ressonância magnética craneoencefálica, reforçam o diagnóstico[2,5]. O tratamento baseia-se nas guidelines estabelecidas para a síndroma de Guillain Barré pela *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*[3]: imunoglobulina endovenosa (IVIg)[2,4] e transfusão de plasma[2,4] (que permitem a diminuição dos níveis de complemento e a sua activação[3]). A maior parte dos doentes recupera total e espontaneamente, entre a 4.ª e a 10.ª semanas[2,5]. Cerca de 20% mantêm sequelas residuais[2] e em menos de 3% dos doentes verificam-se recorrências[1,2].

Os casos em que a recuperação não se verificou na totalidade, provavelmente pela severidade do dano axonal durante a evolução da doença, reforçam a necessidade de tratamentos mais eficazes[3]. Nesta situação em particular a utilização do ac monoclonal eculizumab tem sido estudada. Ao prevenir a formação do complexo de ataque C5b-9 na membrana terminal, protege contra a lesão na junção neuromuscular dos anticorpos anti-GQ1b[3]. No entanto, alguns factores têm limitado a sua utilização na prática clínica, destacando-se, de entre outros, a severidade do quadro clínico e o elevado custo associado[3].

/ Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 43 anos de idade, heterossexual, divorciada (tendo iniciado novo relacionamento 5 meses antes), operária fabril, que recorre ao seu Médico Assistente em Janeiro de 2007 por mialgias, febre e odinofagia. Foi medicada com amoxicilina/ácido clavulânico para uma presumível infecção respiratória alta. Alguns dias mais tarde, dirige-se ao Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (SU-HUC) por erupção cutânea de tipo maculopapular generalizada e pruriginosa, sem atingimento palmoplantar; mantinha-se febril. Este quadro foi interpretado como "toxidermia" em relação com a antibioterapia referida, pelo que foi aconselhada a suspensão. Cinco dias após ter suspendido o antibiótico, recorre de novo ao SU-HUC por persistência da síndroma febril (38-38,5ºC), mialgias predominantemente lombares, cefaleias holocraneanas pulsáteis, desorientação temporoespacial e estado confusional. Não se identificaram antecedentes patológicos de relevo, medicação crónica ou reacções adversas medicamentosas conhecidas até à data. Negava comportamentos de risco, nomeadamente para a infecção VIH. Ao exame neurológico apresentava confusão mental, discurso incoerente e lentificação psicomotora; não eram aparentes sinais de irritação meníngea; havia também desconjugação no olhar superior e discreto nistagmus à esquerda. A fundoscopia mostrava estase papilar à direita. No restante exame físico persistiam a erupção cutânea com as mesmas características e temperaturas subfebris (37,5-38ºC). Do estudo analítico salientavam-se contagem leucocitária de 12,6 G/L (44% neutrófilos; 45% linfócitos), ALT 224 U/L, AST 121 U/L, LDH 398 U/L, PCR 1,18 mg/dl; o teste misto de rastreio para a infecção VIH (ELISA) foi positivo, confirmado por *Western blot* para o VIH1 (negativo para VIH2); de registar que o teste de rastreio para a infecção VIH entretanto pedido ao seu parceiro se revelou também positivo para o VIH1; a contagem de linfócitos T CD4+ era de 780 céls/mm^3 (26%) e carga vírica VIH1 de 372495cópias/ml; apresentava marcadores de exposição antiga para o Vírus Epstein Barr e Citomegalovírus; os restantes testes serológicos para Toxoplasmose, Borrelia, Listeria, Brucela, Rickettsia, Coxiella, Leptospira, Enterovírus e Vírus Respiratórios foram negativos; a VDRL foi não reactiva. As hemoculturas e uroculturas para germens banais e fungos foram negativas. Efectuou-se punção lombar (PL) para estudo analítico do líquido cefalorraquídeo (LCR), o qual mostrou pleocitose discreta (18 leucócitos/mm^3) de predomínio polimorfonuclear (PMN), proteinorráquia elevada (255 mg/dl), com glicorráquia normal (54 mg/dl); o estudo microbiológico foi negativo para bactérias aeróbias, fungos, micobactérias, tendo sido negativa a pesquisa de acs específicos anti-HSV, Listeria, Borrelia e EBV; verificou-se anergia tuberculínica. A tomografia craneoencefálica (TAC C/E) evidenciou lesão hipodensa lenticular anterior esquerda e bitemporal de predomínio direito de natureza microvascular e o electroencefalograma (EEG) mostrou actividade lenta pouco frequente na região temporal direita, sem alteração do ritmo de base. Instituída, nesta altura, terapêutica com Aciclovir (750mg 3id ev, 21 dias) e Ampicilina (2gr 6id ev, 21 dias) associada a metilprednisolona em doses progressivamente decrescentes. Ao 5.º dia de internamento e terapêutica apresentava um quadro nistagmus discreto para a esquerda, diparésia do VII par com predomínio à esquerda, prova de Romberg positiva e abolição dos reflexos nos membros inferiores , com cutâneoplantar em extensão à direita; é avaliada por Neurologia que interpreta este quadro como podendo corresponder a uma Síndroma de Miller Fisher ou encefalite do tronco (tipo Bickerstaff's). Por este motivo, são requisitados electromiografia (EMG) que confirmou lesão axonal bilateral do nervo facial com predomínio esquerdo, e pedida também ressonância magnética craneoencefálica (RMN C/E) que mostou áreas de hipersinal nas regiões parietais bilateralmente (sobretudo à esquerda), de natureza inespecífica; excluiu-se a hipótese de trombose dos seios venosos. Nos dias seguintes, em internamento, assistiu-se a uma melhoria progressiva dos sintomas e sinais anteriormente relatados e, concomitantemente, à normalização dos parâmetros analíticos. À data de alta, ainda sem ter iniciado terapêutica antirretrovírica (TARV), foi orientada para a consulta de Imunodeficiência; manteve sessões de fisioterapia entretanto iniciadas há um mês no Serviço de Medicina Física e Reabilitação. Um mês após a alta é reavaliada em consulta: clinicamente apresentava recuperação total do quadro de parésia facial; analiticamente: contagem de linfócitos T CD4+ de 464 céls/mm^3 (16%), sendo a carga vírica VIH1 de 112185 cópias/ml.

/ Discussão

O caso clínico descrito ilustra um quadro de infecção aguda primária pelo VIH com manifestações neurológicas. Após queixas sugestivas de infecção respiratória alta, a doente desenvolve progressivamente um quadro febril, acompanhado de alterações do estado de consciência e oftalmoplegia. Após o início dos sinais supranucleares oculomotores instalou-se também quadro de arreflexia dos membros inferiores, ataxia cerebelosa e parésia bilateral do nervo facial. Dos dados obtidos na revisão literária, o atingimento do nervo facial pode estar associado à tríade diagnóstica em 22% dos casos[4].

Do ponto de vista analítico, esta doente apresentava dissociação albuminocitológica no estudo bioquímico do LCR, alteração que ocorre mais frequente na síndroma de Miller Fisher isolada ou na encefalite do tronco tipo Bickerstaff's (76% e 46% dos casos, respectivamente[4]). A pleocitose do LCR é menos comum nestas duas situações, embora em 31% dos casos de encefalite do tronco ela possa estar presente[4]. A TAC C/E mostrou alterações compatíveis

com lesões microvasculares de localização lenticular anterior esquerda e bitemporal de predomínio direito e o traçado electroencefalográfico evidenciou actividade lenta pouco frequente na região temporal direita. Posteriormente, o EMG vem confirmar lesão axonal bilateral do nervo facial. Os sinais neurológicos centrais à admissão e o sinal de Babinski positivo no membro inferior direito detectado ao 5.º dia, motivaram o pedido de RMN C/E para exclusão de encefalite do tronco, a qual não se confirmou. A terapêutica empírica instituída *ab initio* com Aciclovir e Ampicilina, foi mantida durante 21 dias, dada a exuberância da clínica e o atraso na orientação diagnóstica em termos analíticos. Após discussão em reunião de decisão terapêutica no Serviço de Neurologia, optou-se por não instituir terapêutica endovenosa com IVIg ou reposição transfusional de plasma; no entanto, assistiu-se a uma recuperação progressiva e total da paralisia periférica. Na reavaliação um mês após a alta, a doente encontrava-se assintomática e com exame objectivo e avaliação neurológica sem alterações.

/ Conclusão

Uma infecção aguda primária pelo VIH, cujo quadro clínico se caracterizou por meningoencefalite e síndroma de Miller Fisher, vem alertar para a variabilidade da semiologia neurológica (sistema nervoso central e periférico) que poderá estar presente nesta fase precoce da infecção VIH.

A ponderação dos diagnósticos diferenciais, que poderão ser equacionados perante situações deste tipo, constitui hoje um verdadeiro desafio clínico.

A infecção VIH surge na actualidade como uma das etiologias que deverá ser considerada perante quadros neurológicos menos comuns; na sua presença a realização do teste de rastreio da infecção VIH deverá tornar-se mandatória.

Apesar do diagnóstico poder ser comprovado pela presença do anticorpo anti-GQ1b[1,2,3,4] há todo um espectro clínico, analítico e imagiológico muito sugestivo e que, na impossibilidade do doseamento do referido anticorpo, permitirá, pelo menos, um elevado grau de suspeição clínica.

Apesar de alguns autores referirem os efeitos benéficos da admnistração de IVIg e plasma para a resolução da oftalmoplegiae da ataxia, o seu interesse no prognóstico desta síndroma ainda não está devidamente comprovado[4], pela inexistência de estudos randomizados até à data[6]. Em alguns dos casos descritos na literatura e na presente situação, a recuperação clínica foi espontânea e *ad integrum*.

/ Referências Bibliográficas

1. Silverstein MP, Zimnowodzki S, Rucker JC: "Neuromuscular junction dysfunction in Miller Fisher syndrome" *Semin Ophthalmol.* 2008; 23(3):211-3

2. David SJ, Salib R, Buchan H, Nilssen E: "Miller Fisher syndrome: a diagnosis not to be missed" *J. Laryngol Otol.* 2008; 122(1): 82-5

3. Kozminski MP: "Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome: a report case" *J Am Osteopath Assoc.* 2008; 108: 51-52

4. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N: "Bickerstaff`s brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum" Clinical analysis of 581 cases. *J Neuro 2008*; 255: 674-682

5. Lehmann HC, Hartung HP: "Complementing the therapeutic armamentarium for Miller Fisher syndrome and related immune neuropathies" *Brain* 2008; 131: 1168-1170

6. Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF: "Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection" *BMJ* 2002; 325:1225-1227

7. Pedro Serrano, Nerea Hernández, Juan Antonio Arroyo, Josep M de Llobet, Pere Domingo: "Bilateral Bell Palsy and Acute HIV Type1 infection: report of 2 cases and review" *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 15; 44(6):e57-61

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Abcesso Cerebral e *Nocardia* – Uma associação a considerar

Brain abscess and Nocardia *– An association to think about*

/ S. Silva[1] / A. Campos[1] / A. Alves[2]
/ M. Félix[1] / M. H. Estêvão[1]

[1] Serviço de Medicina – Hospital Pediátrico de Coimbra
[2] Serviço de Microbiologia – Centro Hospitalar de Coimbra

Correspondência:
Sónia Silva
Hospital Pediátrico de Coimbra
Av. Bissaya Barreto
3000-075 Coimbra
Telemóvel: 96 2774807
e-mail: silvasos@gmail.com
soniasilva@chc.min-saude.pt

/ Resumo

O abcesso cerebral é uma situação rara na criança mas potencialmente fatal. Os germens mais frequentemente implicados na sua etiologia são *Streptococcus* aeróbios e anaeróbios. Um agente etiológico mais raro (2%) é a *Nocardia*.
Os autores apresentam o caso clínico de uma criança de seis anos de idade, com antecedentes pessoais de cardiopatia congénita operada aos cinco meses, transferida do hospital local por abcesso cerebral. A drenagem cirúrgica e a antibioterapia múltipla e prolongada não levaram a evolução favorável. Um período de janela terapêutica permitiu a identificação, em exame directo do líquor, de um gérmen com características de *Nocardia*. A terapêutica antibiótica dirigida à *Nocardia* foi seguida de uma melhoria gradual até à cura clínica. Os exames complementares efectuados excluíram a presença de outros focos de Nocardiose e o estudo imunitário não mostrou alterações.
A infecção por *Nocardia* deverá ser evocada no caso do abcesso cerebral com evolução complicada. A falta de tratamento dirigido agrava o prognóstico de forma significativa.

Palavras-chave: *Nocardia*, abcesso cerebral, criança

/ Abstract

Brain abscess is a rare but potentially fatal event in children. Aerobic and anaerobic Streptococcus are the agents most often involved on its aetiology. Nocardia is a rare cause (2%). The authors present the case of a six-year old child, with a previous congenital heart surgery at five months, transferred from the local hospital for brain abscess. Despite surgical drainage and antibiotics the evolution was not favourable. A period without antibiotic therapy allowed the identification, by direct examination of the cerebrospinal fluid, of a microorganism with the characteristics of Nocardia. The antibiotic therapy directed to Nocardia was followed by a gradual improvement towards clinical cure. Additional tests ruled out the presence of other localizations of Nocardiosis and the study of the immunologic status showed no alterations.
An infection by Nocardia must be thought of in cases of brain abscess with complicated developments. The lack of specific treatment means a worsening of the prognosis.

Key-words: *Nocardia, brain abscess, child*

/ Introdução

O abcesso cerebral é uma entidade nosológica rara na criança. Resulta frequentemente da disseminação directa de infecção dos seios perinasais, ouvido médio ou abcesso dentário. Existem ainda outras vias de inoculação como a metastização de foco infeccioso distante (endocardite infecciosa na cardiopatia congénita cianótica) ou após osteomielite, cirurgia ou traumatismo cranianos [1-5]. A sua ocorrência como complicação de meningite não é frequente, podendo no entanto esta ser consequência da ruptura do abcesso para um ventrículo [1,2,4]. Ainda que no adulto seja frequente a existência de lesão cerebral prévia (sequelas de acidente vascular cerebral ou neoplasia), tal não ocorre na criança, implantando-se o abcesso em áreas de tecido são, dependendo em localização e número, do foco de origem[2].

A evolução do abcesso processa-se em quatro fases: numa primeira fase, estabelece-se um processo inflamatório local, denominado cerebrite, com edema, infiltrado inflamatório, microtromboses e vasodilatação; ao 4.º dia inicia-se o processo de necrose central e liquefacção; entre o 10.º e o 14.º dia forma-se a cápsula e a partir daí surge uma reacção inflamatória peri-capsular. [1,2,4].

Sob o ponto de vista microbiológico a estirpe causal é determinada pelo foco primário de doença. Actualmente tem-se assistido a uma evolução para a diminuição do *Staphylococcus aureus* e aumento dos anaeróbios [2]. Na criança, 60-70% dos abcessos são causados por *Streptococcus* aeróbios e anaeróbios, 20 a 40% por bacilos gram negativos anaeróbios, 20 a 30% por enterobactereaceas, 10 a 15% por *Staphylococcus aureus* e 1 a 5% por fungos [1]. Em alguns casos existem vários germens envolvidos e em até 30% pode não existir identificação microbiológica [2].

A apresentação clínica depende da idade e estado imunitário da criança, da virulência do gérmen, da infecção primária, da localização e dimensões do abcesso, assim como da existência de meningite, ventriculite ou hipertensão intracraneana (HIC) [1,2]. A tríade constituída por febre, cefaleias e sinais focais nem sempre está presente. Inicialmente poderá ocorrer febre, cefaleias, prostração, mal-estar geral, e ocasionalmente, convulsões. Segue-se uma fase de melhoria transitória, com posterior agravamento das cefaleias e início de vómitos e sinais focais [2,4]. Cerca de 30-50% dos doentes estão apiréticos e os restantes poderão apresentar apenas febre baixa. As cefaleias, secundárias a HIC, ocorrem em 60 a 70% dos casos, inicialmente localizadas e posteriormente generalizadas [1]. Cerca de 30 a 45% dos doentes terão convulsões em qualquer fase da doença, surgindo sinais focais em 35 a 50% e coma em 15 a 20% dos casos [1]. O papiledema é um sinal tardio e de emergência neurocirúrgica.

Os doentes apresentam leucocitose moderada e os parâmetros de infecção (proteína C reactiva e velocidade de sedimentação) podem ser normais. As hemoculturas raramente são positivas. O líquido cefalorraquídeo (LCR) apresenta monocitose moderada, proteinorráquia elevada e glicorráquia baixa, sendo negativas as culturas, excepto se tiver ocorrido ruptura de abcesso e complicação por meningite. O pús do drenado é o melhor local para a identificação microbiológica [1,2,4]. O diagnóstico imagiológico é possível logo nas fases iniciais de cerebrite e edema através da realização da ressonância magnética nuclear (RMN) craneoencefálica, devido à sua maior sensibilidade, sendo por este motivo o exame de diagnóstico de 1.ª linha. A tomografia axial computorizada (TAC) craneoencefálica constitui uma alternativa no caso de não estar disponível a RMN [4].

A drenagem cirúrgica deve ser realizada em todos os casos excepto se o doente tiver contra-indicação cirúrgica, se existirem vários abcessos pequenos ou se o abcesso ainda se encontrar em fase de cerebrite [2,4]. A antibioterapia empírica deve ser guiada pela possível fonte de origem da disseminação e ajustada posteriormente ao gérmen encontrado e respectivo teste de sensibilidade aos antibióticos. A duração do tratamento permanece controversa e varia entre 4 a 8 semanas de antibioterapia endovenosa, seguida de 2 a 3



meses de antibioterapia oral de forma a evitar recorrências [2,4]. Tem-se verificado uma redução considerável da mortalidade, apresentando alguns estudos uma taxa de cerca de 10% [1,2]. Apesar disso, a morbilidade é ainda elevada, existindo sequelas num número elevado de casos, ocorrendo convulsões entre 40 a 50% [2].

/ Caso clínico

MASC, criança do sexo masculino, de seis anos de idade, com antecedentes pessoais de ventrículo direito de dupla saída e estenose pulmonar, submetido a shunt de Blalock-Taussig modificado aos cinco meses. Doze dias antes do internamento iniciou um quadro de febre e vómitos, tendo quatro dias depois sido medicado com cefatrizina. Ficou apirético mas, posteriormente, surgiram prostração e cefaleias frontais de agravamento progressivo. Reiniciou febre no décimo segundo dia de doença, apresentando ao exame objectivo rigidez da nuca, sem sinais neurológicos focais, pelo que foi colocada a hipótese de meningite. Analiticamente apresentava leucócitos – 21,7x10^9/L; (neutrófilos – 17,3x10^9/L) e proteína C reactiva de 14 mg/dl. A hemocultura foi negativa e o líquido cefalorraquidiano (LCR) colhido por punção lombar revelou 2.200 células/mm^3 (80% polimorfonucleares) e no exame directo foram observados cocos gram positivos, identificados mais tarde como *Streptococcus oralis*. Foi instituída terapêutica com ceftriaxone, mas verificou--se um agravamento das cefaleias e da prostração, mantendo-se os vómitos e febre intermitente nos três dias seguintes. O LCR colhido 3 dias depois mostrava um aumento do número de células (Figura 1) pelo que foi associada vancomicina.

Pela suspeita de abcesso cerebral fez TAC craneoencefálica que mostrou um volumoso abcesso cerebral frontal esquerdo com edema e efeito de massa (Figura 2) e o ecocardiograma mostrava uma imagem vegetante no septo interventricular direito e que era sobreponível ao exame realizado um ano antes.

A radiografia do tórax não apresentava alterações e o exame objectivo não sugeria a existência de lesões infecciosas da pele e sistema muscular.

Foi efectuada uma drenagem do abcesso com excisão da sua cápsula e associado metronidazol à restante terapêutica (Figura 1). O controlo tomográfico realizado 48 horas após a cirurgia revelava edema residual. A cultura do conteúdo do abcesso revelou-se positiva para um anaeróbio, cuja identificação não foi possível. Apesar da antibioterapia efectuada, manteve o mesmo quadro clínico (cefaleias, prostração e febre) com agravamento, associando-se anorexia importante com consequente desnutrição grave. A repetição do exame do LCR mantinha evidência de infecção activa

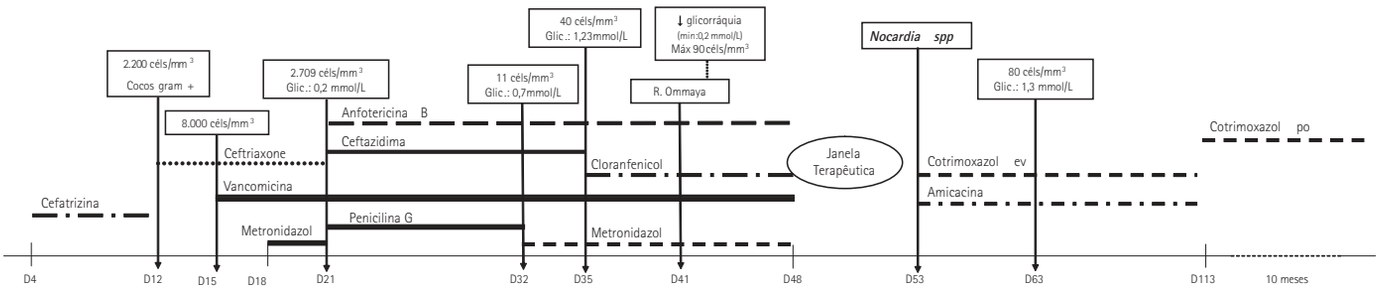


Figura 1: Esquema que mostra a evolução da análise do líquido cefalorraquídeo e da terapêutica antibiótica
Glic: glicorráquia; D: dia de doença; R: reservatório
Glicorráquia normal: 2,2 – 3,9 mmol/L

sem evidência do gérmen responsável, o que motivou nova modificação na terapêutica antibiótica (Figura 1). A necessidade da colheita frequente de LCR levou à colocação de um reservatório de Ommaya. Pelo 48º dia de doença, perante a impossibilidade da identificação de gérmen nas diversas culturas de líquor, foi decidida a realização de um período de janela terapêutica. O estudo directo do LCR então colhido identificou colónias de *Nocardia spp,* cuja falta de desenvolvimento impossibilitou a identificação da espécie. Foi iniciada terapêutica com cotrimoxazol endovenoso e amicacina no 53º dia de doença, tendo a criança ficado apirética e tendo posteriormente havido normalização citoquímica e citológica do LCR.

A pesquisa de outros focos de infecção por *Nocardia spp.* (hemoculturas, culturas de secreções respiratórias e de pontas de cateter) foi negativa. A radiografia do tórax e a ecografia abdominal não apresentavam alterações.

O rastreio de défice imunitário não foi sugestivo de imunodeficiência e a RMN craneoencefálica efectuada ao 58º dia de doença apresentava fenómenos pós inflamatórios nos ventrículos laterais (Figura 3). A recuperação progressiva do estado geral e nutricional foi gradual coadjuvada por nutrição parentérica e fisioterapia.

Completou 60 dias de terapêutica com amicacina e cotrimoxazol endovenosos, e manteve o cotrimoxazol oral durante 10 meses (Figura 1). Foi acompanhado em ambulatório mantendo-se assintomático, com bom estado geral, sem défices neurológicos e evolução estato-ponderal e do desenvolvimento psicomotor adequados para a idade.

/ Discussão

O género *Nocardia* pertence à ordem Actinomycetes e é constituído por diferentes espécies, entre as quais a *Nocardia asteróides* e a *Nocardia brasiliensis*. São bacilos gram positivos, filamentosos, aeróbios obrigatórios, ácido-álcool resistentes, com distribuição mundial como saprófitas de águas e solos [3,6-14]. A *Nocardia* é transmitida através da inalação respiratória ou inoculação cutânea directa [6,8,12-14]. A infecção respiratória, com possibilidade de disseminação hematogénea para qualquer órgão ou sistema, está mais associada à *Nocardia asteróides* e corresponde à forma de apresentação mais frequente. As manifestações cutâneas, como o micetoma cutâneo, associam-se à *Nocardia brasiliensis* [6,7,11,14].

O atingimento do sistema nervoso central (SNC), cuja forma de apresentação mais frequente é o abcesso cerebral [12], resulta habitualmente da disseminação de infecção pulmonar [3] e corresponde a 2% dos abcessos cerebrais na criança [10,13]. A identificação do foco primário ocorre em 23% a 45% das nocardioses sistémicas [9,13]. A *Nocardia asteroides* é responsável por cerca de 87% das nocardioses sistémicas e 97% das nocardioses do SNC [10].

A infecção por *Nocardia* é rara na população pediátrica, e 70% dos casos ocorrem em crianças imunodeprimidas. Os factores de risco para a infecção por *Nocardia* do SNC incluem, entre outros, corticoterapia sistémica prolongada, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, doença granulomatosa crónica, neoplasia e lúpus eritematoso sistémico [6,8-13]. Apesar disso, em algumas séries, cerca de 40% dos doentes eram doentes imunocompetentes [13].

A criança apresentada era portadora de cardiopatia congénita cianótica operada com uma vegetação do septo interventricular. É, no entanto, muito pouco provável que essa vegetação tenha sido o



Figura 2: Tomografia axial computorizada craneoencefálica realizada no 16.º dia de doença mostrando abcesso cerebral frontal esquerdo.

foco de inoculação de Nocardia já que as hemoculturas efectuadas foram sempre negativas e não havia alteração da imagem ecográfica da vegetação em relação às anteriormente observadas.

A cobertura antibiótica usada habitualmente nos casos de abcesso cerebral não se verificou ser eficaz neste caso. Perante as dificuldades terapêuticas optou-se pela colheita e cultura de LCR em período janela, de forma a diminuir ao mínimo a interferência da antibioterapia nas culturas microbiológicas. O exame directo levou à identificação de *Nocardia*, mas não houve possibilidade de confirmação deste resultado por técnicas especiais de identificação. Isto pode ser explicado pelo crescimento lento em cultura deste gérmen, que necessita de um período de incubação prolongado (3 semanas) [6,11,14] e que é facilmente perturbável por outras estirpes e antibioterapia [6]. A prova terapêutica com cotrimoxazol e amicacina confirmaram o diagnóstico.

Os antibióticos de primeira linha no tratamento de nocardiose, incluindo a doença do sistema nervoso central, são as sulfonamidas, nomeadamente o sulfametoxazol em associação com trimetroprim, sendo recomendada a associação à amicacina, ao meropenem ou ao imipenem na doença grave [3,6-11,14]. Esta associação deve ser mantida durante pelo menos 4 a 12 semanas [11,14], seguida de cotrimoxazol até se completar 10 a 12 meses de terapêutica [6,7,10,14]. A terapêutica prolongada tem por objectivo a diminuição do número de recidivas [6].

Apesar de terapêutica específica, a taxa de mortalidade da infecção por *Nocardia* varia entre 25 a 40%, havendo na quase totalidade dos casos um envolvimento do sistema nervoso central [12]. Contrariamente à literatura, no caso apresentado o quadro clínico evoluiu para a cura sem aparentes sequelas.

Numa criança com abcesso cerebral de evolução desfavorável, apesar de terapêutica adequada (antibiótica e/ou cirúrgica), deve ser considerada a possibilidade de a infecção ser causada por um gérmen pouco habitual, como a *Nocardia*. Perante tal suspeita, e dada a dificuldade na identificação microbiológica, pode ser lícito efectuar prova terapêutica com antibioterapia dirigida, que confirmará o diagnóstico e permitirá boa evolução clínica. Nestes casos, a investigação do estado imunitário é obrigatória, se bem que a infecção possa ocorrer em imunocompetentes.

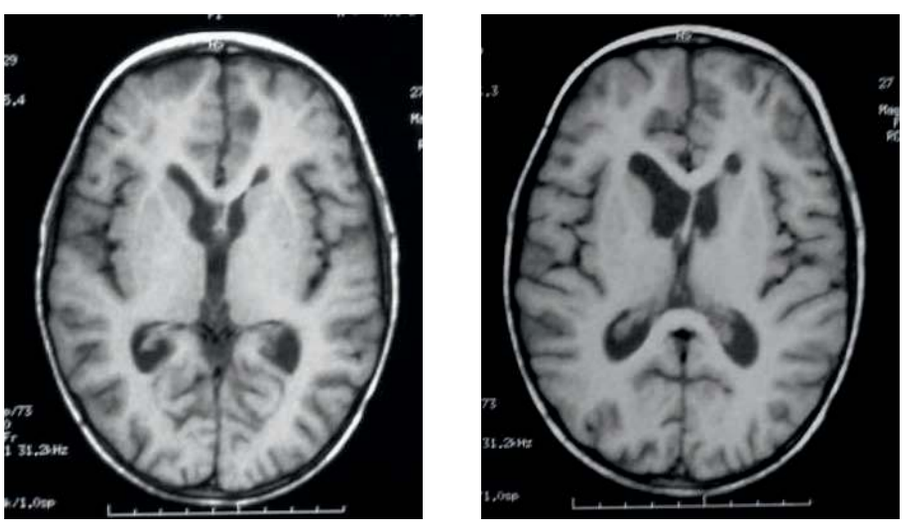


Figura 3: Ressonância magnética craneoencefálica realizada no 58.º dia de doença apresentando fenómenos pós-inflamatórios nos ventrículos laterais.

/ Bibliografia

1. Sáez-Llorens, X. "Brain Abscess in Children". *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:108-14.

2. Cochrane DD. "Brain Abscess". *Pediatr Rev* 1999;20:209-14.

3. Avantaneo MD, Colonese MV, Tomosella MT, Alcaraz RP, Veloso O. "Absceso cerebral por Nocardia". *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 2003;126:10-1.

4. Darville T, Jacobs RF. Nocardia. In: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Fifth edition. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2004, 1414-7.

5. Félix M, Correia A, Januário L. "A questão diagnóstica – Abcesso cerebral". *Saúde Infantil* 1999;21(1):55-9.

6. Salta G, Bouw MJ, Tendeiro T, Saraiva Z, Reis M, Castro MM, et al. "Nocardiose Pulmonar". *Acta Med Port* 2002;15:441-5.

7. Montoya JP, Carpenter JL, Holmes GP, Hurley DL, Winn R. "Disseminated Nocardia transvalensis infection with osteomyelitis and multiple brain abscesses". *Scand J Infect Dis* 2003;35:189-212.

8. Law BJ, Marks MI. "Pediatric Nocardiosis". *Pediatrics* 1982;70:560-4.

9. Lumb R. "Nocardiosis". *IMVS Newsletter* 2002, 42:6-7.

10. Fleetwood IG, Embil JM, Ross IB. "Nocardia asteroides cerebral abscess in immunocompetent hosts: report of three cases and review of surgical recommendations". *Surg Neurol* 2000; 53:605-10

11. Goodkin HP, Pomeroy SL. "Parameningeal infections". In: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Fifth edition. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2004, 475-84.

12. Malicarne L, Marroni M, Farina C, Camanni G, Valente M, Belfiori B, et al. "Primary brain abscess with Nocardia farcinica in a immunocompetent patient". *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:132-5.

13. Marlowe M, Ali-Ahmad D, Cherrick I, Higgins M, Kiska D, Domachowske J, et al. "Central nervous system nocardiosis in an immunocompetent child". *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:661-2.

14. American Academy of Pediatrics. "Nocardiosis". In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2006:470-1.

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

NOVA PUBLICAÇÃO do Prof. Jacques Euzéby

Doutor honoris causa pelas Universidades de Torino (Itália) e Temesvar (Roménia); Membro da "Academia Nacional de Medicina", da "Academia Veterinária de França" e da "Academia Real das Ciências Veterinárias de Espanha"; Professor Emérito das "Escolas Veterinárias de França (Parasitologia e Doenças Parasitárias – Lyon)".

/ **Manuel Carvalho-Varela**
Professor-Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa.

Esta bem grandiosa obra só podia ser levada a bom termo pelo Professor Jacques Euzéby, particularmente culto mas igualmente dotado de um poder de trabalho pouco comum, após uma longa carreira académica de mais de sessenta anos.

Portador de invejável renome internacional na sua especialidade, devido não só aos vinte livros que anteriormente escreveu mas também às centenas de artigos apresentados a Congressos Mundiais, Conferências, Cursos e Missões nacionais e no estrangeiro, que lhe mereceram homenagens e galardões académicos notáveis.

Neste "Grande Dicionário" o Autor inclui um enorme número de entradas sob os temas:

• **Parasitologia básica**, com noções de ordem Taxinómica, Biológica, Fisiopatológica e Imunológica, na sua maioria ilustrada, bem como métodos de estudo e técnicas de execução;

• **As outras disciplinas que colonizaram a Parasitologia**, fornecendo modelos de estudo da biologia molecular, que têm permitido preciosas achegas à taxinomia dos parasitas e à fisiopatologia das doenças parasitárias. Os termos que utiliza são, na sua maioria, reportados a acrónimos adaptados à língua inglesa, devido à sua difícil interpretação. A preocupação do Autor ao defini-las claramente, para não poder ser acusado de criar demasiados "neologismos parasitológicos" com estas entradas parasitológicas, só o ilustram, pois elas são de uma utilidade evidente para os profissionais da parasitologia moderna, podem evitar a sobrecarga de entradas estritamente parasitológicas tradicionais e são sempre minuciosamente esclarecidas e etimologicamente pormenorizadas, para melhorar as actuais noções mais adequadas e de uso mais corrente entre os parasitologistas médicos e veterinários.

• **A terapêutica dos parasitas** evidencia bem a sua perpétua evolução, pois os grupos medicamentosos cuja actividade depende estritamente do metabolismo dos parasitas, são magnificamente apresentados e elucidam claramente a sua biologia;

• **A iconografia** apresentada no dicionário é vasta, muito rica e clarificadora dos caracteres dos grandes taxons, cuja variação são a base da taxinomia, bem como da etiopatogenia das parasitoses, onde não faltam alguns ciclos de vida dos parasitas dos grandes grupos.

Enfim, se este livro é essencialmente destinado aos membros das profissões médicas – Médicos, Veterinários e Farmacêuticos – ele será bem útil aos Biólogos e Imunologistas pela sua proficiente acção na parasitologia geral e na fisiopatologia. Mas também será cada vez mais essencial para os jovens formandos das Universidades que pretendam atingir maiores níveis de especialização no Mestrado (2.º ciclo de Bolonha) e no Doutoramento (3.º ciclo de Bolonha) em Parasitologia e Clínica das Doenças Parasitárias e Ciências adjacentes e ainda para especialistas de outras Instituições de investigação públicas e privadas.



"GRAND DICTIONNAIRE ILLUSTRÉ DE PARASITOLOGIE MÉDICALE ET VÉTÉRINAIRE"
Editions TEC & DOC, Editions Médicales Internationales, LAVOISIER, Paris 2008.
Um volume encadernado em capa dura, com 818 páginas, coluna dupla, de 21x25 cm, com mais de 6000 entradas e 500 ilustrações.
ISBN: 978-2-7430-1044-7.

Esta obra é honrada com o prefácio do Professor Alain Chabaud, Professor Emérito do Museu Natural de História Natural de Paris - Médico, Biólogo e Parasitologista - grande referência da Parasitologia Mundial, a quem rogo a deferência de citar as suas últimas e bem sentidas palavras do seu prólogo:

"Les parasitologistes recevront avec gratitude cet admirable ouvrage".

Meu querido Mestre e Professor Euzéby, que a vida lhe sorria por mais uns anos para nos deliciar com novas obras sempre aliciantes para nós.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ Malária
Local: Fundação Luso-Americana
Lisboa
Data: 8 a 10 de Julho de 2009
www.fladtropicaldiseases.com/

/ 11º Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia
7 a 9 de Outubro de 2009
Porto Palácio Hotel – Porto
Organização do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Joaquim Urbano
Secretariado: Mário Blanco Peres
Tlm.: 936448434
Fax: 222010187
E-mail: congressosporto@sapo.pt

/ 7as Jornadas de Actualização em Doenças Infecciosas
Dias 27 a 29 de Janeiro de 2010
Local: Culturgest - Auditório da Caixa Geral de Depósitos, em Lisboa
Organização do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral
Secretariado: Merck Sharp & Dohme
Marlene Costa
Telef: 214465867
Fax: 214465729
E-mail: marlene_costa@merck.com

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 3rd Congress of European Microbiologists
June 28 – July 2, 2009
Göteborg, Sweden
Tel: +41 22 908 0488
Fax: +41 22 732 2850
E-mail: fems@kenes.com
Website: www.kenes.com

/ 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention
19 - 22 July 2009
Cape Town, South Africa.
International AIDS Society
Phone: +41-(0)22-7 100 800
Fax: +41-(0)22-7 100 899
E-mail: info@ias2009.org
http://www.ias2009.org/

/ 6th European Congress on Tropical Medicine and International Health
September 06, 2009 - September 10, 2009
Verona, Italy
Phone: 41-22-74-156-60
Fax: 41-22-74-156-64
E-Mail: info@tropverona.org
http://www.festmih.org/verona2009/

/ 49th ICAAC
September 12-15, 2009
San Francisco, CA
www.icaac.org

/ 12th European AIDS Conference / EACS
November 11-14, 2009
Cologne · Germany
Phone: +49-30-24603-0
Fax: +49-30-24603-200
E-mail: info@eacs-conference2009. com
www.eacs-conference2009.com

/ WSPID 2009 - Pediatric Infectious Diseases Congress
November 18-22, 2009
Buenos Aires, Argentina
wspid@kenes.com

/ 14th International Congress on Infectious Diseases
March 9-12, 2010
Miami, Florida
www.isid.org

/ 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
April 10-13, 2010
Vienna, Austria
www.escmid.org/eccmid2010

/ Travel Medicine Conference of the Americas 2º Congreso Latinoamericano de Medicina del Viajero de SLAMVI
May 5-8, 2010
Sheraton Panamá Hotel&Convention Center
Ciudad de Panamá
www.TMCA.info

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

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

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

Modificações e Revisões

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

Artigos Originais

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

1. Página do Título

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

2. Resumo

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

3. Texto

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

4. Bibliografia

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

5. Legendas

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

6. Figuras e Fotografias

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

7. Quadros e Gráficos

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

RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

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

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

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)