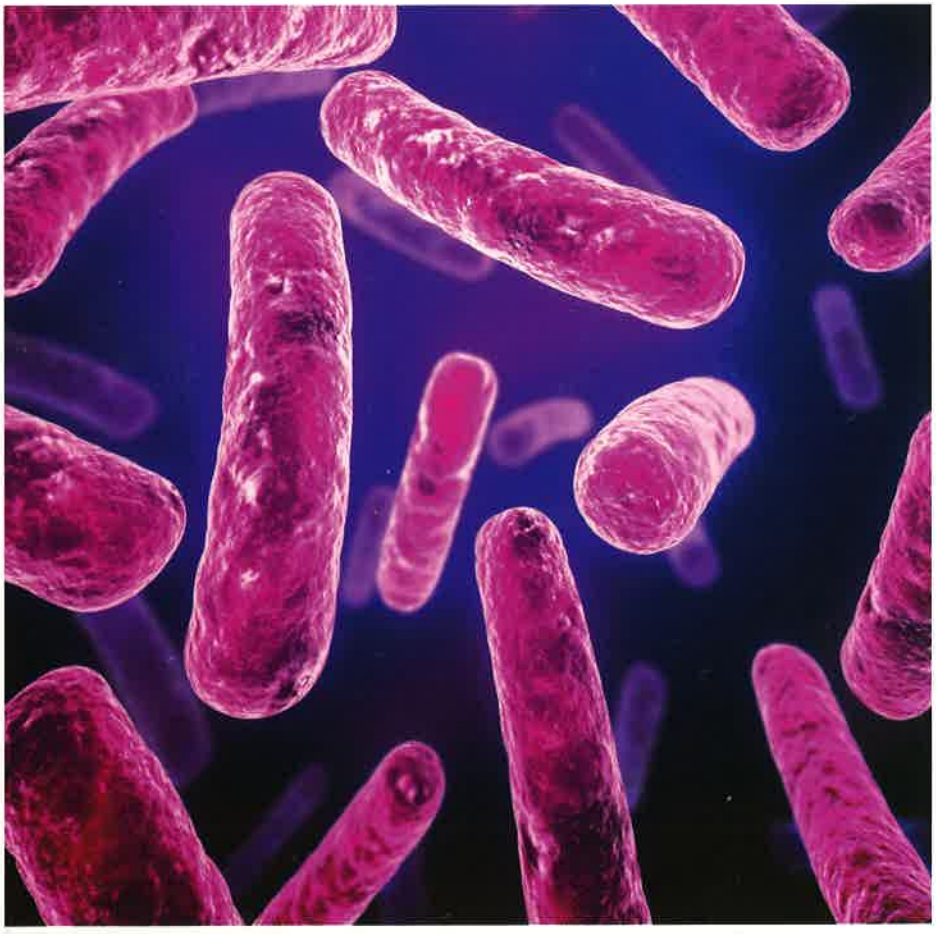
VOLUME 5
02/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Maio > Agosto 2009
ISSN 1646-3633

Diagnóstico de tuberculose e de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos infectados por VIH, baseado na enumeração de linfócitos T específicos

/59



/68 Análise de custo-efectividade do tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina em doentes co-infectados com vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C, em Portugal

/77 Infecções urinárias na comunidade: resistência aos antibióticos e factores de virulência em estirpes de *Escherichia coli*

/83 Neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH: aspectos clínicos, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica

/91 Celulite da Região Orbitária na criança

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 2, Maio > Agosto 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

/ 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)

02/RPDI
Maio > Agosto de 2009 / Vol. 5 > N.º 2



EDITORIAL / *EDITORIAL*

57 / Francisco George

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

59 Diagnóstico de tuberculose e de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos infectados por VIH, baseado na enumeração de linfócitos T específicos
/ J. Santos / E. Valadas / F. Antunes

68 Análise de custo-efectividade do tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina em doentes co-infectados com vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C, em Portugal
/ A. Macedo / I. Monteiro / S. Farinha / J. Carrasco

77 Infecções urinárias na comunidade: resistência aos antibióticos e factores de virulência em estirpes de *Escherichia coli*
/ V. Rodrigues / T. Hänscheid / J. Melo Cristino / A. Duarte
/ Grupo de Estudo Português de Bactérias uropatogénicas da comunidade

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

83 Neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH: aspectos clínicos, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica
/ A. C. Miranda / D. P. Bento / L. Santos / C. Araújo / K. Mansinho

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

91 Celulite da Região Orbitária na criança
/ Joana Ramos Pereira / Cristina Baptista

96 Agenda / *Notebook*

97 Fórum

98 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*



/ **Francisco George**
Director-Geral da Saúde

A gripe é a zoonose mais frequente. O vírus tem nas aves migratórias aquáticas o seu principal reservatório. São múltiplos os hospedeiros. Pertencem a diferentes classes e ordens. Salta a barreira de espécie com assinalável facilidade. Constantes epizootias e epidemias são provocadas pelos vírus da gripe. É, em consequência, uma doença transmissível sem perspectivas de erradicação.

As sucessivas epidemias sazonais, coincidentes com as semanas frias do ano em cada um dos hemisférios, ora no Sul ora no Norte, são, clinicamente, bem identificadas mas, por vezes, mal compreendidas na sua génese[1]. Nas regiões temperadas do Norte, apesar do conhecimento prévio das estirpes que irão circular em cada ano quer o começo da epidemia, quer a sua duração não podem ser antecipados. A actividade gripal tanto pode iniciar-se nas primeiras semanas do Outono, como nas últimas do Inverno. É imprevisível.

Em regra, a letalidade associada às epidemias de gripe sazonal é subestimada, sobretudo em Portugal, uma vez que os certificados de óbito só raramente assinalam gripe como causa de morte. Estima-se, aliás, que a gripe em países industrializados pode ser responsável por 100 óbitos em cada milhão de habitantes.[2]

Já as pandemias de gripe ocorrem a um ritmo irregular, duas a três vezes por cada século. Estão descritas desde a Antiguidade[3] e documentadas a partir de 1580. Mas, só recentemente as técnicas de biologia molecular permitiram subtipar os vírus A que geraram as últimas pandemias: H2N2 (pandemia Russa de 1889); H3N8 (Antiga de Hong Kong de 1900); H1N1 (Pneumónica de 1918); H2N2 (Asiática de 1957); H3N2 (Hong Kong de 1968) e a nova estirpe H1N1 identificada na Califórnia em Abril de 2009[4].

Não há pandemias de gripe iguais. As três que ocorreram no século XX têm sido estudadas em variadas dimensões, designadamente no que se refere à biologia dos vírus implicados, às características epidemiológicas, à gravidade clínica dos grupos afectados, incluindo letalidade, bem como ao excesso de mortalidade que provocaram e aos problemas sociais que determinaram.

O processo de ignição da Nova Pandemia não está, portanto, associado à emergência de novo subtipo de vírus A, como muitos julgavam. O rearranjo do genoma com a incorporação de dois segmentos de origem suína é, para o efeito, equivalente. Sabia-se que a pandemia era inevitável.

A partir do foco inicial no México a evolução da propagação foi muito rápida. Afectou todo o Continente Norte-Americano (México, EUA e Canadá) e logo depois Espanha e Reino Unido. Em poucas semanas propagou-se a todos os continentes.

Em Portugal, o Plano de Contingência foi proactivamente operacionalizado a partir de 24 de Abril. O Comunicado, emitido nesse dia, assinala que foram "accionados os dispositivos previstos para este tipo de situações". Internamente, na Direcção-Geral da Saúde, as quatro áreas funcionais do Plano foram activadas: 1 - informação para análise de risco; 2 – medidas de prevenção, contenção e controlo; 3 – comunicação de risco; 4 – avaliação interna e externa.

O primeiro caso de gripe foi confirmado a 29 de Abril (com *link* ao México) e os 100 casos (total cumulativo) a 14 de Julho. Posteriormente, a 14 de Agosto foram atingidos os 1000 casos cumulativos e, uma semana depois, a 21 de Agosto, os 2000 casos cumulativos.

Numa etapa inicial todos os doentes foram importados. Seguiram-se casos secundários[5], *clusters*[6] e o aumento proporcional de casos esporádicos gerados em Portugal, sem *link*. Realça-se que a proporção de casos importados foi diminuindo todas a semanas, sobretudo a partir da 32.ª semana do ano.

O perfil, em Portugal, dos grupos etários regista, à semelhança de outros países, 80% de todos os casos de gripe em crianças e jovens com idades inferiores a 30 anos. Só 5% dos doentes têm 50 ou mais anos.

A etapa de contenção atrasou, como se previu, a actividade epidémica. No dia 20 de Agosto uma declaração pública da Ministra da Saúde anunciou a transição para a etapa seguinte focada no tratamento de doentes. As orientações da DGS publicadas a partir de 24 desse mês são claras na perspectiva da mitigação, isto é, do diagnóstico precoce, da vigilância e do tratamento rápido dos doentes.

Apesar da rapidez da aquisição de novos conhecimentos sobre a estirpe e a pandemia, até ao momento[7], continuam a existir incertezas, designadamente no que se refere à gravidez como factor de risco.

A morte prematura devida à gripe é, em muitos casos, evitável. O Plano de Contingência Português assenta neste princípio. As intervenções previstas visam reduzir os efeitos negativos da epidemia, incluindo a mortalidade. Neste complexo processo são utilizados indicadores para medir a transmissibilidade, a propagação e a intensidade da actividade gripal, nomeadamente a taxa de ataque de infecções clínicas[8], a proporção de hospitalizações[9] e a letalidade[10].

O A(H1N1)2009 circula e continuará a circular. Pensar e agir sobre prevenção e controlo da gripe tem sido, naturalmente, centro da atenção de médicos, administradores hospitalares e outros especialistas. Todos reconhecem a sucessão de fenómenos que o vírus gera e procuram antecipar cenários.

[1] Variações *minor* do genoma designadas *drifts* (mutações intra-subtipo) que explicam as diferenças de actividade epidémica sazonal em cada ano.

[2] Admitem-se, portanto, 1000 óbitos anuais em Portugal, maioritariamente de grandes idosos com problemas crónicos associados.

[3] Tucídides, *História da Guerra do Peloponeso*.

[4] Designada por A(H1N1)v para mais fácil distinção das estirpes do mesmo subtipo quer sazonal quer suína (o *v* indica variante) ou mais recentemente por A(H1N1)2009.

[5] O primeiro caso secundário a 4 de Julho

[6] Escola de Pedralvas em Lisboa a 5 de Julho.

[7] Princípio de Setembro.

[8] Traduzida pela incidência cumulativa.

[9] Proporção dos casos de infecção com sintomatologia que apresentam critérios clínicos para internamento hospitalar e que são admitidos num hospital.

[10] Proporção dos casos de infecção que morrem como consequência directa ou indirecta da gripe. Traduz a probabilidade dos doentes morrerem devido à gripe.

Diagnóstico de tuberculose e de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos infectados por VIH, baseado na enumeração de linfócitos T específicos

Diagnosis of tuberculosis and latent Mycobacterium tuberculosis infection in HIV infected patients based in the enumeration of specific T cells

/ J. Santos[1] / E. Valadas[1] / F. Antunes[1,2]

[1] Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de Lisboa
[2] Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de Santa Maria.

Correspondência:

Emília Valadas

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

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

/ Resumo

Introdução: As principais dificuldades no combate à tuberculose (TB) residem no facto de não se dispor de um método rápido de diagnóstico, bem como na dificuldade em detectar infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Este problema acentua-se em indivíduos infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH).
Objectivo: Avaliar um novo método (T-SPOT®.*TB*) de diagnóstico de infecção por MTB e de TB, baseado na quantificação de linfócitos T produtores de interferão gama.
Métodos: T-SPOT®.*TB* efectuado a doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas e a profissionais de saúde (PS) do Hospital Santa Maria (grupo controlo).
Resultados: Foram incluídos 79 indivíduos: 55 (70,0%) estavam infectados por VIH e 9 dos 11 indivíduos com TB estavam infectados por VIH (81,8%). T-SPOT®.*TB* foi reactivo em todos os doentes com TB. Dos indivíduos sem TB, 14/68 (20,6%) apresentaram T-SPOT®.*TB* reactivo, bem como 2/22 (9%) dos PS.
Conclusões: T-SPOT®.*TB* foi reactivo em 100% dos casos de TB, apesar de se tratar, na sua maioria, de indivíduos infectados por VIH. T-SPOT®.*TB* foi reactivo em cerca de 1/5 dos doentes sem diagnóstico de TB e em 9% dos indivíduos do grupo controlo, resultados que traduzem a importância que este teste pode vir a desempenhar no diagnóstico de infecção latente por MTB.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico, interferão gama.

/ Abstract

Introduction: Major difficulties in the fight against TB are the absence of a fast diagnostic method capable of detecting TB, as well as a method that allows detecting latent infection by Mycobacterium tuberculosis (MTB). This issue is even more relevant in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients.
Objective: To evaluate a new method (T-SPOT®.TB) for the diagnosis of MTB infection and TB, based on the quantification of T cells producing gamma interferon.

Material and Methods: T-SPOT®.TB was performed in patients admitted to the Department of Infectious Diseases and in a group of health care workers (HCW) at Hospital Santa Maria (control group).
Results: 79 patients were enrolled: 70,0% were HIV infected (n=55) and 81,8% (9/11) with TB were HIV infected. T-SPOT®.TB was reactive in all patients with TB, as well as in 14/68 patients (20,6%) admitted for other infectious causes, and two of the 22 HCW.
Conclusion: T-SPOT®.TB was reactive in 100% of the TB cases, even in a population with a very high rate of HIV. T-SPOT®.TB was reactive in ff1/5 of all patients with other diagnosis and 9% of the HCW, results that support the important role of this test in the diagnosis of latent infection with MTB.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis, diagnosis, gamma interferon.*

/ Introdução

A tuberculose (TB) permanece um dos mais graves problemas de saúde pública a nível mundial. Calcula-se que um terço da população mundial, o correspondente a cerca de dois biliões de indivíduos, está infectado por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e, consequentemente, em risco de desenvolver a doença[1]. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2004, terão ocorrido 8,9 milhões de novos casos de TB no mundo e 1,7 milhões de indivíduos morreram da doença[2,3]. A situação é de tal forma grave que, caso a tendência actual não seja invertida, em 2020 terão morrido perto de 60 milhões de indivíduos por TB[4]. Estes dados colocam a TB como a segunda causa mais comum de morte, por doença infecciosa, e a primeira causa de morte em adultos, apesar de existir uma terapêutica eficaz e de baixo custo, que permite curar mais de 95% dos casos[5-7]. O dramático aumento do número de casos de TB, a nível mundial, registado nas últimas décadas, reflectiu, em grande parte, a emergência de uma nova epidemia, a infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH). Segundo a OMS, estima-se que, pelo menos, 15% dos 1,7 milhões de indivíduos que morreram de TB, em 2004, estavam infectados por VIH[3].

Portugal permanece o país com a mais elevada taxa de incidência de TB na Europa Ocidental, e o quarto da União Europeia (UE), tendo registado 37,1 casos por 100.000 habitantes em 2004 (média na UE foi de 12,6/100.000 habitantes)[8,9]. Mais ainda, em Portugal, a sobreposição entre a população infectada por VIH e a população infectada por MTB é elevada, comparável apenas à dos países do Leste Europeu, não sendo, por isso, de estranhar que a TB constitua o critério definidor de SIDA mais frequente e esteja presente em cerca de 50% dos doentes[10,11].

A prova tuberculínica ou de Mantoux é o mais antigo teste de diagnóstico, em uso na prática clínica, sendo largamente utilizado no rastreio da infecção por MTB[12,13]. Trata-se de um teste de baixo custo, relativamente fácil de executar e que não necessita de infrastruturas laboratoriais, o que tem permitido a sua ampla aplicação, mesmo em condições de recursos limitados. No entanto, existem diferentes factores que influenciam a sensibilidade e especificidade da prova de Mantoux e, consequentemente, põem em causa a fiabilidade dos resultados obtidos.
A especificidade da prova de Mantoux está condicionada pela ocorrência de reacções cruzadas, visto que uma parte significativa dos antigénios que constituem a tuberculina (*purified protein derivate* ou PPD) são partilhados por MTB e outras micobactérias, como *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e a maioria das micobactérias não tuberculosas ou ambientais (MNT)[14]. Desta forma, uma reacção cutânea à administração de tuberculina pode significar TB, infecção latente por MTB, vacinação com BCG ou exposição a MNT[15]. Por outro lado, a sensibilidade desta prova está dependente do estado imunológico do indivíduo, uma vez que condições que interfiram com a capacidade do sistema imunológico

em desenvolver uma resposta celular de hipersensibilidade retardada, como é o caso da infecção por VIH, neoplasias ou fármacos imunossupressores, induzem, com frequência, resultados falso negativos[16,17].

Nos últimos anos, tem havido um esforço para desenvolver novas metodologias, não só para o diagnóstico de TB mas, também, de infecção por MTB. Entre os novos métodos desenvolvidos encontra-se a detecção, *in vitro*, de interferão gama (IFN-γ) produzido por linfócitos T, quando expostos a proteínas específicas de MTB, como ESAT-6 (*early secretory antigenic target* 6) e CFP-10 (*culture filtrate protein* 10)[18,19]. Estas proteínas, codificadas por genes localizados na *region of difference* 1 (RD1) do genoma de MTB, são mais específicas que PPD, uma vez que os genes que as codificam estão ausentes do genoma das diferentes estirpes de BCG e da grande maioria das MNT[19-22].

A produção de IFN-γ pode ser quantificada através da técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ou recorrendo à enumeração dos linfócitos T produtores de IFN-γ, através do método ELISPOT (*enzyme-linked immunospot assay*). Tendo por base as duas formas de detecção de IFN-γ, mas utilizando as mesmas proteínas estimuladoras (ESAT-6 e CFP-10), foram desenvolvidos dois testes comerciais distintos, o QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália), que utiliza o método ELISA e T-SPOT®.*TB* (Oxford Immunotec, Oxford, UK), que faz uso do método ELISPOT. No entanto, apesar de se basearem em metodologias diferentes, estes dois testes apresentam diversas vantagens em comum, quando comparados com a prova de Mantoux[18,23,24,25]: (i) utilizam antigénios mais específicos que PPD, minimizando a possibilidade de ocorrência de reacções cruzadas; (ii) o indivíduo só se desloca uma vez para realizar o teste, visto que apenas é necessário realizar uma colheita de sangue; (iii) a estimulação dos linfócitos T é realizada *in vitro*, não sendo necessária a inoculação de proteínas estranhas no indivíduo, como acontece na prova de Mantoux; (iv) a interpretação do teste é objectiva, não dependendo do operador, ao contrário do que acontece na medição da indução resultante da inoculação da tuberculina; (v) o tempo necessário para a obtenção de um resultado é menor (16 a 24 horas) que o da prova de Mantoux (48 a 72 horas); (vi) os testes incluem um controlo positivo, o que permite determinar a viabilidade e funcionalidade dos linfócitos T presentes em cada amostra e, consequentemente, identificar possíveis casos de anergia.



Figura 1 — Exemplo de um resultado reactivo para ESAT-6 e CFP-10, usando o método ELISPOT. Cada um dos pontos (*spots*) representa um linfócito T CD4+ que produziu IFN-γ quando entrou em contacto com os antigénios.

Mas, apesar de apresentarem as mesmas vantagens, em relação à prova de Mantoux, existem diferenças, em termos de sensibilidade, entre os dois testes de detecção de IFN-γ, especialmente quando aplicados em populações com alterações na resposta imune, como são o caso dos indivíduos imunocomprometidos e das crianças.

O efeito da imunodepressão, associado à infecção por VIH, na sensibilidade de T-SPOT®.*TB* foi avaliado num estudo envolvendo indivíduos infectados por VIH e TB, tendo apresentado uma sensibilidade de 90%[26]. A avaliação de T-SPOT®.*TB* em crianças, foi realizada através de um estudo envolvendo crianças africanas, oriundas de uma região de elevada prevalência de infecção por VIH. Em crianças com TB, a sensibilidade de T-SPOT®.*TB* foi de 83%, significativamente mais elevada que a sensibilidade da prova tuberculínica (63%)[27]. Neste mesmo estudo, foi demonstrado que a sensibilidade da prova de Mantoux diminui drasticamente quando determinada em crianças com idade inferior a três anos (51%), co-infectadas por VIH (36%) ou desnutridas (44%), enquanto T-SPOT®.*TB* não foi significativamente afectado por estes factores, apresentando uma sensibilidade de 85%, 73% e 78%, respectivamente[27]. Estes resultados permitiram concluir que, em crianças, a sensibilidade de T-SPOT®.*TB* é superior à da prova tuberculínica.

O efeito da imunossupressão, nos resultados obtidos por QuantiFERON®-TB foi igualmente avaliado em alguns estudos[28-32], que permitiram concluir que este teste, quando utilizado em indivíduos infectados por VIH, com contagens baixas de linfócitos T $CD4^+$, está associado a uma maior probabilidade de ocorrerem resultados indeterminados. Num trabalho[33], que comparou directamente os dois métodos, na mesma população, os resultados indeterminados, associados a situações de imunossupressão, foram, significativamente, mais frequentes com QuantiFERON®-TB (11%, 43/383) do que com T-SPOT®.*TB* (3%, 12/383). Neste estudo, idade inferior a cinco anos foi significativamente associada a resultados indeterminados, mas apenas com QuantiFERON®-TB.

Comparando os resultados obtidos pelos diferentes estudos referidos, é possível concluir que T-SPOT®.*TB* não é influenciado, de forma significativa, pela idade ou grau de imunossupressão, ao contrário do que parece acontecer com QuantiFERON®-TB.

O objectivo deste estudo foi avaliar um método de diagnóstico (T-SPOT®.*TB*) de infecção por MTB e de TB, em indivíduos com e sem infecção por VIH, com base na produção de IFN-γ por linfócitos T específicos.

/ Material e Métodos

População estudada

Foram incluídos doentes do sexo masculino internados, entre Novembro de 2005 e Maio de 2006, no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria (HSM), Lisboa, e que, voluntariamente, aceitaram participar no estudo. O grupo controlo foi constituído por profissionais de saúde dos Serviços de Doenças Infecciosas e de Patologia Clínica/Microbiologia do HSM.

A todos os indivíduos que integraram o estudo foi pedido o consentimento informado, tendo sido excluídos aqueles que não apresentavam condições para dar o seu consentimento de participação no estudo. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HSM.

Métodos

A colheita de sangue periférico (18mL) foi realizada durante as primeiras 48 horas de internamento. No caso do grupo controlo, as amostras foram colhidas ao longo do período de realização do estudo. As amostras foram processadas, pelo mesmo investigador, até quatro horas após a colheita. A cada amostra de sangue foi adicionado igual volume de RPMI 1640 Medium (GIBCO®, Invitrogen, Espanha) e, em seguida, foram separadas as células mononuclerares (PBMC) através de uma solução de gradiente (Lymphodex, Inno-train Diagnostik GmbH, Alemanha). Realizaram-se duas lavagens das PMBC com RPMI 1640 Medium e, depois da remoção do sobrenadante da última lavagem, o precipitado foi ressuspendido com 1mL de AIM V® Medium (GIBCO®, Invitrogen, Espanha). A viabilidade dos PBMC foi determinada utilizando o corante de exclusão azul de tripano a 0.4% (GIBCO®, Invitrogen, Espanha), de forma a obter uma suspensão de células viáveis na concentração de 2,5 x 10^5 PBMC/mL.

A placa de reacção e os restantes reagentes necessários para realizar o T-SPOT®.*TB* (Oxford Immunotec, Reino Unido) foram retirados do frigorífico de forma a atingirem a temperatura ambiente. T-SPOT®.*TB* foi realizado segundo as indicações estipuladas pelo fabricante[14,26]. Após a realização do teste, procedeu-se à contagem dos halos ou *spots* existentes no fundo de cada poço, em que cada *spot* corresponde a um linfócito T que, em resposta ao antigénio a que foi exposto, produziu IFN-γ (figura 1). Todas as manipulações realizadas, desde a separação das PBMC até à realização de T-SPOT®.*TB*, com excepção das centrifugações, foram desenvolvidas em câmara de fluxo laminar vertical, de forma a limitar a possibilidade de contaminação.

Interpretação dos resultados

O teste é considerado válido quando o controlo negativo apresenta menos de 10 *spots* e o controlo positivo mais de 20 *spots*.

Um resultado é considerado reactivo, caso sejam enumerados seis ou mais *spots* no poço contendo ESAT-6 ou CFP-10, o que indica que a amostra contém linfócitos T $CD4^+$ capazes de reconhecer os antigénios ESAT-6 e/ou CFP-10 e, consequentemente, produzir IFN-γ. Um resultado é considerado não reactivo quando são enumerados menos de seis *spots* nos poços contendo ESAT-6 ou CFP-10.

Considera-se que um resultado é indeterminado, quando são enumerados mais de 10 *spots* no controlo negativo ou menos de 20 *spots* no controlo positivo.

Análise estatística

O programa *Microsoft Office Excel*® 2002 foi usado para elaborar a base de dados. Para a análise estatística dos dados foram aplicadas técnicas de estatística descritiva (média, mediana, entre outras) assim como tabelas de contingência (cálculo da sensibilidade e especificidade).

/ Resultados

Caracterização da população

Foram incluídos 79 indivíduos do sexo masculino, com uma média de idades de 40 anos (mínimo 16 anos, máximo 76 anos). A maioria tinha idades compreendidas entre os 30 e os 49 anos (n=51; 64,5%). Em relação à origem geográfica, mais de 80% dos indivíduos eram portugueses (n=64; 81,0%) e os restantes eram naturais de países africanos (n=9; 11,4%) [S. Tomé e Príncipe (n=3; 3,8%), Angola (n=2; 2,5%), Cabo Verde (n=2; 2,5%) e Guiné-Bissau (n=2; 2,5%)], Brasil (n=3; 3,8%), Ucrânia (n=1; 1,3%), Venezuela (n=1; 1,3%) e Índia (n=1; 1,3%). Dos 64 portugueses, 95% residiam em Portugal (n=61) e os restantes em Angola (n=3). Os indivíduos naturais de outros países (n=15) apresentaram uma mediana de permanência em Portugal de 10,5 anos (mínimo 4 anos, máximo 30 anos).

Caracterização da infecção por VIH na população

A detecção de anticorpos anti-VIH foi determinada em todos os doentes, verificando-se que cerca de 70% (n=55; 69,6%) estavam infectados por VIH-1. Todos os resultados foram confirmados por *Western Blot*. A contagem de linfócitos T $CD4^+$, disponível em 54 dos 55 doentes com infecção por VIH, variou entre 0,1 e 1111,4/mm^3 (mediana: 92,0 linfócitos T $CD4^+$/mm^3). De entre os 33 indivíduos (61,1%) que apresentavam valores de linfócitos T $CD4^+$ inferiores a 200/mm^3, cerca de dois terços (n=22; 67%) apresentava contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 50/mm^3.

Avaliação dos resultados obtidos com T-SPOT®.*TB*

Todas as amostras testadas apresentaram um controlo negativo não reactivo (n=79; 100,0%). Onze das 79 amostras (13,9%) apresentaram um controlo positivo fracamente reactivo (<20 *spots*) ou não reactivo, levando a que os resultados obtidos nessas amostras, para os antigénios CFP-10 e ESAT-6, não fossem considerados válidos (resultados indeterminados).

TABELA I – RELAÇÃO ENTRE RESULTADOS DE T-SPOT®.*TB* E DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

Diagnóstico		T-SPOT®.*TB*					
		Reactivo		Não Reactivo		Indeterminado	
	n	n	%	n	%	n	%
Tuberculose	11	11	100,0	0	0	0	0
Pneumonia	15	2	13,3	6	40,0	7	46,7
Hepatite	5	0	0,0	5	100	0	0,0
Infecção renal	4	1	25,0	3	75,0	0	0,0
Meningite	4	0	0,0	3	75,0	1	25,0
Endocardite infecciosa	3	2	66,7	1	33,3	0	0,0
Sífilis	2	2	100,0	0	0,0	0	0,0
Acidente vascular cerebral	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Septicémia	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Linfoma do sistema nervoso central	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Mononucleose infecciosa	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Retinite a vírus citomegalico	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Infecção por *Salmonella paratyphi*	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Síndrome febril prolongada	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Outros	28	0	0,0	25	89,3	3	10,7
Total	79	25		43		11	

Entre as 68 amostras avaliadas, 25 amostras (36,8%) tiveram um T-SPOT®.*TB* reactivo, em que 24,1% (n=19) foram reactivas para ESAT-6 e 27,8% (n=22) foram reactivas para CFP-10. As restantes 43 amostras (63,2%) apresentaram resultado não reactivo.

Relação entre resultados de ELISPOT e diagnóstico

A infecção por VIH foi o diagnóstico mais frequente na população estudada (n=55; 70,0%), sendo seguida por pneumonia (n=15; 19,0%), tuberculose (n=11; 13,9%), hepatite (n=5; 6,3%), infecção renal (n=4; 5,1%), meningite (n=4; 5,1%), endocardite infecciosa (n=3; 3,8%) e sífilis (n=2; 2,5%). Em vários casos a infecção por VIH surgiu associada a uma outra patologia.

Todos os doentes com diagnóstico de TB, confirmado por exame cultural, apresentaram ELISPOT reactivo (n=11; 100%). Entre os indivíduos com outros diagnósticos (n=68), 14 (20,6%) apresentaram ELISPOT reactivo, 43 (63,2%) apresentaram ELISPOT não reactivo e 11 (16,2%) apresentaram ELISPOT indeterminado (tabela I).

Relação entre resultados de ELISPOT, tuberculose e infecção por VIH

ELISPOT foi reactivo em nove dos 24 indivíduos sem infecção por VIH (37,5%) e em 16 dos 55 indivíduos infectados por VIH (29,1%). Entre os 11 casos com ELISPOT reactivo e diagnóstico de TB, nove (81,8%) estavam infectados por VIH (figura 2).

Foi possível relacionar os resultados de ELISPOT e contagem de linfócitos T $CD4^+$ em 54 dos 55 indivíduos infectados por VIH. Dos indivíduos que apresentaram ELISPOT reactivo, mais de metade (n=8; 53,3%) tinham contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 200/mm^3, 20,0% (n=3) apresentavam contagens entre 200 a 500 linfócitos T $CD4^+/mm^3$, e em 26,7% (n=4) a contagem foi superior a 500 linfócitos T $CD4^+/mm^3$.

Os doentes infectados por VIH, com diagnóstico de TB e ELISPOT reactivo (n=9) apresentavam, em 55,6% dos casos (n=5), contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 200/mm^3, 22,2% (n=2) apresentavam contagem entre 200 a 500 linfócitos T $CD4^+/mm^3$ e 22,2% (n=2) apresentavam contagem superior a 500 linfócitos T $CD4^+/mm^3$.

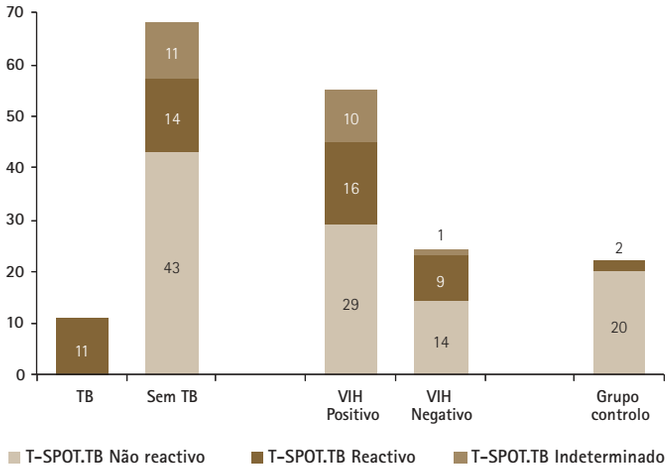


Figura 2 — Resultados de T-SPOT®.*TB* em indivíduos com tuberculose (TB), sem TB, infectados por VIH, não infectados por VIH e grupo controlo.

Entre os indivíduos com infecção por VIH e ELISPOT não reactivo, a maioria (n=20; 69,0%) apresentava contagem de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 200/mm^3, 24,1% (n=7) apresentava contagem de linfócitos T $CD4^+$ entre 200 e 500/mm^3 e 6,9% (n=2) apresentava mais de 500 linfócitos T $CD4^+$/mm^3.

Dos 11 indivíduos com um resultado de ELISPOT indeterminado, 10 eram relativos a indivíduos infectados por VIH. Em 50,0% (n=5) destas 10 amostras o número de linfócitos era inferior a 200 linfócitos T $CD4^+$/mm^3, enquanto 40,0% (n=4) apresentavam uma contagem de linfócitos T $CD4^+$ entre 200 e 500/mm^3 e 10,0% (n=1) apresentava um número de linfócitos T $CD4^+$ superior a 500 /mm^3.

Sensibilidade, especificidade e valor preditivo de T-SPOT®.*TB*

Para calcular a sensibilidade, especificidade e valor preditivo, foram considerados como resultados verdadeiramente positivos todos os que apresentaram exame cultural positivo para MTB e ELISPOT reactivo (n=11).

Em relação à totalidade de doentes incluída no estudo (n=68), T-SPOT®.*TB* apresentou sensibilidade de 100,0%, especificidade de 75,4%, valor preditivo positivo de 44,0% e valor preditivo negativo de 100,0%. A percentagem de falsos positivos foi de 24,6% (n=14). Desta avaliação foram excluídos 11 indivíduos com resultados indeterminados no T-SPOT®.*TB*.

Nos indivíduos infectados por VIH (n=45), T-SPOT®.*TB* apresentou sensibilidade de 100,0%, especificidade de 80,6%, valor preditivo positivo de 53,3% e valor preditivo negativo de 100,0%. Neste grupo, a percentagem de falsos positivos foi de 19,4% (n=7). Desta avaliação foram excluídos os 10 indivíduos VIH positivos que revelaram resultados indeterminados no T-SPOT®.*TB*.

Nos indivíduos não infectados por VIH (n=23), T-SPOT®.*TB* apresentou sensibilidade de 100,0%, especificidade de 66,7%, valor preditivo positivo de 22,2% e valor preditivo negativo de 100,0%. A percentagem de falsos positivos neste grupo de doentes foi de 33,3% (n=7). Desta avaliação foi excluído um indivíduo sem infecção por VIH visto ter revelado um resultado indeterminado no T-SPOT®.*TB*.

Caracterização do grupo controlo

O grupo controlo (n=22) foi composto, na sua maioria, por indivíduos do sexo feminino (n=17; 77,3%) e apresentou uma mediana de idades de 40,5 anos (mínimo 27 anos, máximo 60 anos). Todos os profissionais de saúde disseram desconhecer a existência de qualquer doença crónica, incluindo a infecção por VIH. De entre os 22 indivíduos do grupo controlo, dois apresentaram ELISPOT reactivo e os restantes 20 apresentaram um resultado não reactivo (figura 2). Neste grupo, a especificidade do teste foi de 90,9% e o valor preditivo negativo foi de 100%.

/ Discussão

O presente estudo pretendeu avaliar a capacidade de um novo método (T-SPOT®.*TB*) no diagnóstico de TB e de infecção por MTB, em indivíduos infectados e não infectados por VIH.

Em relação aos aspectos associados à aplicação de uma nova metodologia, esta revelou-se fácil de implementar (não necessitando de material laboratorial diferenciado), de executar e de interpretar (a contagem de *spots* foi possível recorrendo a uma lupa).

O teste apresentou sensibilidade e especificidade elevadas, mesmo quando aplicado a indivíduos imunocomprometidos (69,6% dos doentes incluídos neste estudo tinham infecção por VIH), ao contrário do que seria de esperar com o teste de Mantoux. De facto, num estudo recente realizado na área de Lisboa[34], o teste de Mantoux revelou sensibilidade de 91,0% em indivíduos sem infecção por VIH, mas nos indivíduos infectados por VIH o valor da sensibilidade desceu para 45,0%. No presente estudo, todos os doentes com TB confirmada por exame cultural, apresentaram ELISPOT reactivo (n=11, 100%), pelo que a sensibilidade do teste foi de 100,0%, independentemente se determinada para indivíduos infectados ou não infectados por VIH. Este valor de sensibilidade é semelhante ao obtido noutros estudos, nos quais obtiveram valores entre 77 e 100%[14,26,27,35-41]. Comparando os resultados de sensibilidade dos dois testes, prova de Mantoux e T-SPOT®.*TB*, verifica-se haver diferença entre os resultados, especialmente em relação aos indivíduos infectados por VIH (45,0% e 100,0%, respectivamente). Esta diferença, na sensibilidade dos dois testes, foi igualmente demonstrada por outros estudos[17,27,29,36-38], onde a prova de Mantoux apresentou sistematicamente sensibilidade inferior à de T-SPOT®.*TB*. A imunodepressão, resultante da infecção por VIH, parece, assim, não ter impacto na sensibilidade de T-SPOT®.*TB*, ao contrário do que acontece com a prova de Mantoux. Nesta prova, quanto menor for a contagem de linfócitos T $CD4^+$/mm^3 maior a probabilidade de ocorrerem resultados falso negativos[42,43], por haver

menor capacidade de dar origem a uma resposta de hipersensibilidade retardada. No caso do ELISPOT, apenas é necessário que existam, em circulação, linfócitos T CD4+, capazes de reconhecer os antigénios, para que seja possível visualizar a resposta. Uma das razões para não se ter efectuado a prova de Mantoux, em simultâneo com o ELISPOT, foi o facto de não se esperar resultados conclusivos, já que, mesmo nos doentes com TB confirmada, apenas metade apresentava linfócitos T CD4+ superiores a 200/mm^3. Em suma, os resultados deste trabalho demonstram que T-SPOT®.*TB* pode ser utilizado em doentes com infecção por VIH, mesmo em casos de imunodepressão acentuada.

Os linfócitos T responderam de forma diferente aos dois antigénios específicos de MTB, utilizados no ELISPOT, apresentando maior reactividade a CFP-10 (n=23, 92,0%) do que a ESAT-6 (n=19, 76%). Estes resultados estão em consonância com os obtidos em estudos realizados na Índia[14] e Dinamarca[44], embora outros estudos mostrem que a resposta a CFP-10 foi inferior a ESAT-6[26,45] Esta variabilidade, na resposta aos antigénios, pode estar associada ao número de bactérias viáveis e ao tempo de doença, ao nível de expressão dos antigénios, por parte da estirpe de MTB infectante, e às características genéticas do processamento de antigénios e resposta imune do hospedeiro[46].

A especificidade de T-SPOT®.*TB*, tendo em vista os resultados obtidos para os 68 indivíduos estudados, foi de 80,6% para os indivíduos infectados por VIH e de 66,7% para os não infectados por VIH. Estes valores de especificidade reflectem o facto de terem ocorrido resultados reactivos em indivíduos sem diagnóstico de TB (n=14, 20,6%).

Como a incidência de TB em Portugal continua a ser a mais elevada da Europa Ocidental (~37/100.000, em 2004), é legítimo pressupor que exista, de igual modo, uma elevada taxa de infecção latente na população portuguesa. Assim, não se pode dizer que o teste apresentou uma especificidade baixa, especialmente nos indivíduos não infectados por VIH, sem antes descartar a possibilidade de os resultados reactivos corresponderem a casos de infecção latente por MTB.

A especificidade de T-SPOT®.*TB*, no grupo controlo, foi de 90,9%, valor próximo ao obtido noutros estudos, que também calcularam a especificidade do teste num grupo controlo: num dos estudos a especificidade foi de 92%[37] e nos restantes foi 100%[14,26,41,47].

A especificidade da prova de Mantoux, num estudo que avaliava o papel deste teste no diagnóstico da TB em Portugal[34], foi de 81%, valor inferior ao obtido pelo T-SPOT®.*TB* (90,9%). Na realidade, esta diferença de especificidade entre os dois testes é esperada, visto que T-SPOT®.*TB* utiliza antigénios específicos de MTB (ESAT-6 e CFP-10), ao contrário do que acontece na prova de Mantoux (PPD). Este facto, permite diminuir, significativamente, a possibilidade de ocorrência de resultados falso positivos como reflexo de reacções cruzadas devido, por exemplo, à vacinação com BCG.

Nos últimos anos, a coincidir com o aumento do número de casos de infecção por VIH e com a possibilidade de uma maior taxa de reactivação de infecção latente, tem-se vindo a debater a necessidade de fazer quimioprofilaxia a estes indivíduos. No entanto, não existindo um teste que pudesse detectar infecção latente por MTB, com elevado grau de certeza, todas as estratégias de quimioprofilaxia nestes indivíduos se baseiam, por agora, na prova de Mantoux ou no grau de imunodepressão, assumindo que o risco de reactivação de infecção latente é superior nestes indivíduos. No entanto, as limitações desta prova são bem conhecidas, em especial nos indivíduos com infecção por VIH e imunodepressão associada. Nestas situações, a prova de Mantoux é, numa elevada percentagem dos casos, não reactiva. Num estudo que avaliou T-SPOT.*TB*, no diagnóstico de infecção por MTB[48], em indivíduos com infecção por VIH e com diferentes contagens de linfócitos T CD4+, concluiu-se que a imunossupressão associada à infecção por VIH não interferia com o teste, visto que apenas 3% (28/29) dos indivíduos avaliados tiveram um resultado indeterminado. Nenhum dos indivíduos, com contagem inferior a 200 linfócitos T CD4+/mm^3, apresentou um resultado indeterminado, o que indica que o resultado de T-SPOT®.*TB* não é influenciado pela imunodepressão.

No presente estudo, 11 indivíduos apresentaram um resultado de T-SPOT®.*TB* indeterminado (16,2%), dos quais 10 estavam infectados por VIH. Em 50% destas 10 amostras o número de linfócitos T CD4+ era inferior a 200/mm^3, enquanto 40% apresentava contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 500/mm^3 e 10% apresentava um número de linfócitos T CD4+ superior a 500/mm^3. Desta forma, é possível verificar que os resultados indeterminados ocorreram em indivíduos com contagens de linfócitos T CD4+ superiores a 200/mm^3 e não, predominantemente, em indivíduos com marcada imunodepressão. Mais ainda, 53,3% dos resultados reactivos, em indivíduos infectados por VIH, ocorreram em indivíduos com valores de linfócitos T CD4+ inferiores a 200/mm^3, ou seja, com declarada imunossupressão. Assim, a imunossupressão, associada à infecção VIH, não parece ser a principal razão de resultados indeterminados.

Em suma, este teste apresentou potencial para ser incluído na prática clínica, como exame de rotina para a detecção de infecção por MTB, assim como para ser utilizado na identificação de indivíduos (ou populações) com risco acrescido de desenvolverem reactivação de MTB latente, passando assim a desempenhar o papel da prova de Mantoux.

/ Bibliografia

1. Bloom BR, Murray CJ. "Tuberculosis: commentary on a reemergent killer". *Science.* 1992; 257(5073):1055-64.

2. Dye C. "Global epidemiology of tuberculosis". *Lancet.* 2006; 367(9514):938-40.

3. World Health Organization. "Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing (WHO/HTM/TB/2006.362)". *WHO*, Geneva. 2006. .http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/en/index.html.

4. Mustafa AS, Al-Attiyah R. "Tuberculosis: looking beyond BCG vaccines". *J Postgrad Med.* 2003; 49(2):134-40.

5. Murray JF. "A century of tuberculosis". *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169(11):1181-6.

6. Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. "Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic". *JAMA.* 1995; 273(3):220-6.

7. Zumla A, Mullan Z. "Turning the tide against tuberculosis". *Lancet.* 2006; 367(9514):877-8.

8. Direcção Geral de Saúde: Programa Nacional de Controlo da Tuberculose (SVIG-TB). Ponto da situação epidemiológica e indicadores de desempenho, Ano 2003/04. 2005. http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf.

9. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe: Report on tuberculosis cases notified in 2004. Institut de Veille Sanitaire, France. 2004. http://www.eurotb.org/rapports/2004/eurotb_report_2004.pdf.

10. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis. Infecção VIH/SIDA - a situação em Portugal a 30 de Junho de 2006. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. 2006. http://www.insarj.pt/site/resources/docs/SIDA_30_de_Junho_de_2006.pdf.

11. Maher D, Raviglione M. "Global epidemiology of tuberculosis". *Clin Chest Med.* 2005; 26(2):167-82.

12. Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. "Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review". *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(10):895-903.

13. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. "False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?" *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(11):1192-204.

14. Lalvani A, Nagvenkar P, Udwadia Z, Pathan AA, Wilkinson KA, Shastri JS, *et al.* "Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians". *J Infect Dis.* 2001; 183(3):469-77.

15. Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. "The tuberculin skin test". *Clin Infect Dis.* 1993; 17(6):968-75.

16. Delgado JC, Tsai EY, Thim S, Baena A, Boussiotis VA, Reynes JM, *et al.* "Antigen-specific and persistent tuberculin anergy in a cohort of pulmonary tuberculosis patients from rural Cambodia". *Proc Natl Acad Sci USA. 2002*; 99(11):7576-81.

17. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, *et al.* "Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection". *Eur Respir J.* 2006; 28(1):24-30.

18. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. "Specific immune-based diagnosis of tuberculosis". *Lancet.* 2000; 356(9235):1099-104.

19. Palomino JC. "Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field". *Eur Respir J.* 2005; 26(2):339-50.

20. Arend SM, Geluk A, van Meijgaarden KE, van Dissel JT, Theisen M, Andersen P, *et al.* "Antigenic equivalence of human T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific RD1-encoded protein antigens ESAT-6 and culture filtrate protein 10 and to mixtures of synthetic peptides". *Infect Immun.* 2000; 68(6):3314-21.

21. Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, Andersen P, Gicquel B. "A Mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10)". *Microbiology.* 1998; 144:3195-203.

22. Lein AD, von Reyn CF, Ravn P, Horsburgh CR, Jr., Alexander LN, Andersen P. "Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to Mycobacterium avium complex and those with pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis". *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6(4):606-9.

23. Streeton JA, Desem N, Jones SL. "Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection". *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2(6):443-50.

24. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. "Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review". *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(12):761-76.

25. Richeldi L. "An update on the diagnosis of tuberculosis infection". *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(7):736-42.

26. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, *et al.* "Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells". *AIDS.* 2002; 16(17):2285-93.

27. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. "Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study". *Lancet.* 2004; 364(9452):2196-203.

28. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. "Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test". *Respir Res* 2006; 7:56.

29. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, *et al.* "Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection". *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(5):631-5.

30. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, *et al.* "Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals". *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(7):737-42.

31. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes GA, Morroni C, *et al.* "Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection". *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(5):514-20.

32. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, *et al.* "Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients". *Clin Exp Immunol.* 2001; 123(2):233-8.

33. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, *et al.* "Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study". *Lancet* 2006; 367(9519):1328-34.

34. Germano NM. "O papel do teste da tuberculina no diagnóstico da TB em Portugal" [Tese de Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes]. Universidade de Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa; 2006.

35. Aiken AM, Hill PC, Fox A, McAdam KP, Jackson-Sillah D, Lugos MD, *et al.* "Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases". *BMC Infect Dis.* 2006; 6:66.

36. Gooding S, Chowdhury O, Hinks T, Richeldi L, Losi M, Ewer K, *et al.* "Impact of a T cell-based blood test for tuberculosis infection on clinical decision-making in routine practice". *J Infect. 2007*; 54(3):e169-74.

37. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, *et al.* "Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells". *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(4):824-8.

38. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T. "Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(8):529-36.

39. Nicol MP, Pienaar D, Wood K, Eley B, Wilkinson RJ, Henderson H, *et al.* "Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy". *Clin Infect Dis.* 2005; 40(9):1301-8.

40. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, McShane H, Davidson RN, Pasvol G, *et al.* "Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment". *J Immunol.* 2001; 167(9):5217-25.

41. Scholvinck E, Wilkinson KA, Whelan AO, Martineau AR, Levin M, Wilkinson RJ. "Gamma interferon-based immunodiagnosis of tuberculosis: comparison between whole-blood and enzyme-linked immunospot methods". *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):829-31.

42. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavotto J, *et al.* "Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users". *JAMA.* 1992; 267(3):369-73.

43. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, *et al.* "Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group". *Ann Intern Med.* 1993; 119(3):185-93.

44. Arend SM, Engelhard AC, Groot G, de BK, Andersen P, Ottenhoff TH, *et al.* "Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific and nonspecific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact". *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8(6):1089-96.

45. Hill PC, Jackson-Sillah D, Fox A, Franken KL, Lugos MD, Jeffries DJ, *et al.* "ESAT-6/CFP-10 fusion protein and peptides for optimal diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection by ex vivo enzyme-linked immunospot assay in the Gambia". *J Clin Microbiol.* 2005; 43(5):2070-4.

46. Arend SM, Andersen P, van Meijgaarden KE, Skjot RL, Subronto YW, van Dissel JT, *et al.* "Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10".

J Infect Dis. 2000; 181(5):1850-4.

47. Liu XQ, Dosanjh D, Varia H, Ewer K, Cockle P, Pasvol G, *et al.* Evaluation of T-cell responses to novel RD1- and RD2-encoded Mycobacterium tuberculosis gene products for specific detection of human tuberculosis infection. Infect Immun. 2004; 72(5):2574-81.

48. Dheda K, Lalvani A, Miller RF, Scott G, Booth H, Johnson MA, *et al.* "Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count". *AIDS. 2005*; 19(17):2038-41.

Agradecimentos

Os nossos agradecimentos são devidos aos doentes e aos profissionais de saúde que voluntariamente participaram neste estudo, à Enfermeira Manuela Cordeiro e à Mestre Sara Sousa pelo apoio e incentivo durante toda a realização deste trabalho.

Este projecto foi financiado através da Bolsa de estudo Prof. Doutor Carvalho Araújo, da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Abbott Laboratórios.

Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir qualquer conflito de interesse que possa envolver este manuscrito.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Análise de custo-efectividade do tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina em doentes co-infectados com vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C, em Portugal.

Cost-effectiveness analysis of treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, in Portugal.

/ A. Macedo[1] / I. Monteiro[2]
/ S. Farinha[2] / J.Carrasco[1]

[1] KeyPoint, Consultoria Científica Lda., Miraflores Portugal;
[2] Roche Farmacêutica Química Lda., Amadora, Portugal.

Correspondência:

Sara Farinha
Roche Farmacêutica Química, Lda
Estrada Nacional 249-1
2720-413 Amadora

Telefone: +351 21 4257115
Fax: +351 21 4257052
e-mail: sara.farinha@roche.com

Patrocínios:
Roche Farmacêutica Química Lda

/ Resumo

Introdução: O ensaio clínico APRICOT demonstrou a eficácia da associação terapêutica peginterferão alfa-2a e ribavirina no tratamento de doentes co-infectados com vírus da imunodeficiência humana e da hepatite C (VIH/VHC). O custo-efectividade desta terapêutica em Portugal está por explorar.

Objectivos: Avaliar o custo-efectividade de peginterferão alfa-2a e ribavirina *versus* não tratamento, em doentes co-infectados com VIH/VHC na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde Português.

Métodos: Modelo de Markov avaliou a progressão da doença hepática em doentes co-infectados com VIH/VHC, considerando horizonte temporal até ao fim da vida do doente. Os dados de eficácia e qualidade de vida basearam-se no estudo APRICOT e em estudos de referência, respectivamente. Custos e consequências foram actualizados a uma taxa anual de 3%.

Resultados: Numa análise combinada dos genótipos 1, 2 e 3 do VHC, estimou-se que a utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina proporciona um ganho de 1,61 anos de vida e 1,17 QALYs e permite a redução do risco de cirrose *versus* não tratamento, representando uma poupança de 4.378€ por doente tratado.

Conclusões: A utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina é uma alternativa dominante para todos os genótipos do VHC, traduzindo-se em menor custo e maior benefício *versus* não tratamento para o SNS português.

Palavras-chave: Custo-efectividade; co-infecção VIH/VHC; peginterferão alfa-2a; ribavirina

/ Abstract

Introduction: The APRICOT clinical trial demonstrated the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a plus ribavirin, in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus (HIV/HCV). The cost-effectiveness of its use in Portugal has yet to be explored.

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus no treatment in HIV/HCV co-infected patients from the Portuguese National Health Service perspective.

Methods: A Markov model was developed to simulate the liver disease progression in HIV/HCV co-infected patients. The model follows the patient until the end of his life (40 years). Efficacy and quality of life data were based on APRICOT clinical trial and on published literature, respectively. Costs and consequences were discounted at an annual rate of 3%.

Results: In a combined HCV genotype analysis, peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus no treatment was estimated to increase discounted life expectancy by 1,61 years and quality-adjusted life expectancy by 1,17 QALYs and to reduce risk of cirrhosis. This alternative allows a saving of 4,378€ per treated patient.

Conclusions: The use of peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus no treatment is a cost-saving (dominant) alternative for all HCV genotypes, from the Portuguese National Health Service Perspective.

Key words: *cost-effectiveness; co-infection HIV/HCV; peginterferon alfa-2a; ribavirin*



/ Introdução

Estima-se que no Ocidente, mais de 30% da população infectada com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) esteja também infectada pelo Vírus da Hepatite C (VHC), sendo a prevalência de doentes co-infectados pelos dois vírus variável consoante a forma como foi adquirida a infecção VIH, podendo atingir os 90% em toxicodependentes[1].

De acordo com o Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis (CVEDT) tinham sido notificados, até Dezembro de 2007, 32.491 casos de infecção pelo VIH a nível Nacional, dos quais 24.685 doentes estão vivos. Desta forma, assumindo uma taxa de co-infecção pelo VHC de 50%[2,3,4], existiriam cerca de 12.000 doentes co-infectados em Portugal. Considerando os dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o VIH/SIDA (UNAIDS), o número de doentes co-infectados, em Portugal, pode ascender a 21.000 casos[2,3,4].

Os regimes terapêuticos anti-retrovíricos que têm sido introduzidos desde 1996 permitiram que o prognóstico dos doentes infectados com VIH melhorasse substancialmente. Em paralelo com essa melhoria do prognóstico, tem-se verificado

que os doentes co-infectados com VIH/VHC apresentam um maior risco de morte por complicações relacionadas com a Hepatite C[5,6]. Vários estudos observacionais sugerem que a mortalidade em doentes co-infectados com VIH/VHC é mais elevada do que em doentes monoinfectados com VIH, apesar da utilização apropriada das actuais terapêuticas anti-retrovirais [7,8].

O estudo clínico APRICOT demonstrou a eficácia de peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina no tratamento de doentes co-infectados com VIH/VHC. Neste estudo, a taxa de resposta virológica mantida, avaliada 24 semanas após um tratamento de 48 semanas, foi significativamente superior para os doentes tratados com a associação comparativamente a peginterferão alfa-2a em monoterapia (40% vs 20%; p<0.001)[9]. Este estudo esteve na base da aprovação da indicação terapêutica de peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina no tratamento da co-infecção VIH/VHC.

O presente estudo tem como objectivo avaliar o custo-efectividade do tratamento da hepatite C com peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina *versus* não tratamento da hepatite C, em doentes co-infectados com VIH/VHC, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS) Português.

A escolha da alternativa não tratamento, teve como objectivo principal fornecer informação de base que permitisse avaliar o impacto do tratamento *vs* o não tratamento da hepatite C, em doentes co-infectados pelo VIH/VHC. Pretende-se, portanto, avaliar os benefícios a longo prazo do tratamento da hepatite C, com peginterferão alfa-2a + ribavirina comparativamente a não tratar, prática clínica corrente aquando da introdução deste regime terapêutico, em doentes co-infectados com VIH/VHC. Assumiu-se que em ambos os grupos, os doentes recebiam tratamento standard para a infecção com VIH.

/ Métodos

Modelo Farmacoeconómico

Na realização deste estudo foi adaptado um modelo de Markov, desenvolvido por *Salomon et al*[10] para análise da evolução da hepatite C crónica (mono-infecção) que permitiu simular a progressão da doença hepática em doentes co-infectados com VIH/VHC.

O modelo considerou nove estádios de transição. Os estádios mais precoces de doença hepática foram definidos de acordo com o sistema de classificação METAVIR, caracterizando os diferentes graus de fibrose: (F0) – Sem fibrose; (F1) – Fibrose portal, sem septos; (F2) – Fibrose portal, alguns septos; (F3) – Fibrose septal, sem cirrose. Os estádios de doença mais avançados foram definidos clinicamente: (F4) – Cirrose; Cirrose descompensada; Carcinoma hepatocelular; Transplante hepático e Morte (Figura 1).

O modelo de Markov adaptado simulou a progressão da doença hepática numa coorte hipotética de doentes co-infectados com

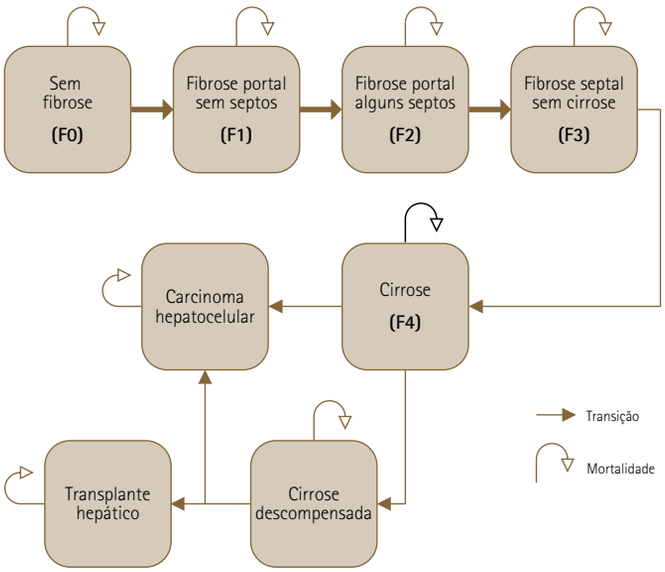


Figura 1 – Modelo, adaptado de Salomon *et al*[10]

VIH/VHC para ambas as alternativas em avaliação: tratamento da hepatite C com peginterferão alfa-2a + ribavirina e não tratamento da hepatite C. As probabilidades de transição entre estádios (taxas de progressão), que serão descritas posteriormente, determinaram a evolução dos doentes através dos diferentes estádios de doença considerados no modelo. O modelo permitiu estimar os benefícios clínicos a longo prazo, em termos de anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade ganhos, risco de desenvolver cirrose e os custos associados ao tratamento e seguimento dos doentes.

População em estudo

Considerou-se uma *coorte* hipotética de doentes clinicamente semelhante à do estudo clínico APRICOT[9], assumindo-se uma idade média de 40 anos e a seguinte distribuição dos doentes pelos estádios histológicos: F0 – 14%, F1 – 25%, F2 – 41%, F3 – 14%, F4 – 6%.

Dados de eficácia

O modelo desenvolvido permite comparar a terapêutica com peginterferão alfa-2a (40KD) (180 µg/semana) e ribavirina (800 mg/dia) com a opção não tratamento.

Considerou-se que o tratamento era administrado durante 12 semanas (mínimo) e mantido até às 48 semanas nos doentes que atingiram resposta virológica precoce às 12 semanas. A resposta virológica precoce foi definida como ARN VHC inquantificável ou por uma descida do título de ARN VHC ≥ 2 $\log_{10}$ a partir da *baseline*, na semana 12. Na análise dos resultados do estudo APRICOT, o não

TABELA I – TAXAS DE RESPOSTA AO PEGINTERFERÃO ALFA-2A E RIBAVIRINA

	Genótipo 1	Genótipo 2/3
Resposta virológica mantida	29,0%	62,1%
Resposta virológica precoce	63%	88%

TABELA II – PROGRESSÃO ANUAL DE FIBROSE EM DOENTES NÃO TRATADOS

Idade (anos)	Intervalo de valores		Ponto médio considerado no modelo	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
20–29	0,00 – 0,10*	0,00 – 0,08*	0,050	0,040
30–39	0,03 – 0,15*	0,01 – 0,12*	0,090	0,065
40–49	0,03 – 0,15*	0,01 – 0,12*	0,054	0,028
50–59	0,05 – 0,20*	0,01 – 0,16*	0,125	0,065
60–69	0,10 – 0,40*	0,02 – 0,32*	0,221	0,114
70–79	0,15 – 0,48**	0,08 – 0,28**	0,301	0,154
≥80	0,15 – 0,48**	0,09 -0,36**	0,301	0,210

Fonte: *Salomon *et al.* Am J Epidemiol[11], 2002; **Salomon *et al.* JAMA[10], 2003

TABELA III – TAXAS ANUAIS DE PROGRESSÃO DE CIRROSE PARA COMPLICAÇÕES E DE MORTALIDADE

Taxa anual de progressão	Valor	Fonte
Cirrose para cirrose descompensada	0,039	Bennett et al.[14] 1997 Fattovich et al.[23] 1997
Cirrose para carcinoma hepatocelular	0,021	Bennett et al.[14] 1997 Fattovich et al.[23] 1997
Cirrose descompensada para carcinoma hepatocelular	0,021	de Jongh et al.[24] 1992 Fattovich et al.[23] 1997
Transplante hepático	0,031	Tremolada et al.[25] 1992 Takahashi et al.[26] 1993 Fattovich et al.[23] 1997
Taxa de mortalidade anual	**Valor**	**Fonte**
Cirrose descompensada	0,218	Fattovich et al.[23]1997 Salomon et al.[11] 2002
Carcinoma hepatocelular, 1.º ano	0,780	SEER*STAT, National Cancer Institute[27], 2003
Carcinoma hepatocelular, > 1 ano	0,300	SEER*STAT, National Cancer Institute[27], 2003
Transplante, 1.º ano	0,137	Forman *et al.*[28] 2002
Transplante, > 1 ano	0,052	Forman *et al.*[28] 2002

atingimento de uma resposta virológica precoce associou-se, em quase 100% dos casos, à não obtenção de resposta às 48 semanas. Nesse sentido, assumiu-se que doentes sem resposta às 12 semanas descontinuavam a terapêutica, tanto para o genótipo 1 como para os genótipos 2/3.

As análises foram estratificadas segundo o genótipo de VHC (1 ou 2/3) para permitir utilização de diferentes taxas de resposta virológica. Paralelamente, realizou-se uma análise combinada dos genótipos 1 e 2/3, assumindo uma distribuição genotípica determinada por painel de peritos (genótipo 1 – 70%; genótipo 2/3 – 30%).

Os dados de eficácia da terapêutica com peginterferão alfa-2a e ribavirina basearam-se no estudo clínico APRICOT[9], tendo sido consideradas as taxas de resposta descritas na tabela I.

Com base nos dados descritos nos estudos de *Salomon et al.* 2002 e 2003[10,11] foi considerada uma taxa de *clearance* viral espontânea de 1,2%.

No grupo tratado com peginterferão alfa 2-a + ribavirina considerou-se que os doentes que atingiram resposta virológica mantida ficavam curados não progredindo para fases mais avançadas de doença hepática. Apenas os doentes que não atingiram resposta virológica mantida continuavam a progredir, seguindo a evolução natural da doença hepática. Assim, quer para os doentes do grupo em tratamento que não atingiram resposta virológica mantida, quer para os doentes do grupo "não tratamento" foram aplicadas as mesmas taxas de progressão que procuraram reflectir a evolução natural da doença hepática em doentes co-infectados com VIH/VHC.

Progressão de Hepatite C crónica em doentes co-infectados com VIH/VHC

As taxas de progressão anual de fibrose consideradas no modelo, foram baseadas nos modelos epidemiológicos relativos à hepatite C (mono-infecção) descritos por Salomon *et al* (Tabela II)[10,11]. Alguns estudos sugerem que a co-infecção VIH/VHC está associada a taxas de progressão de fibrose 2 a 6 vezes superiores às verificadas em doentes com Hepatite C (mono-infecção)[12]. Neste estudo, de forma a simular a progressão anual de fibrose (estádios F0 a F4), considerou-se que as taxas de progressão de fibrose seriam o dobro

das descritas na tabela II. A simulação de um aumento de 6 vezes das taxas de progressão foi testada nas análises de sensibilidade (Tabela VII).

Progressão de cirrose para complicações e morte

Os dados relativos às taxas anuais de complicações hepáticas e taxas de mortalidade, consideradas no modelo, foram baseados nas descritas para a hepatite C crónica em mono-infecção, em vários estudos de referência publicados (tabela III). Apesar de vários estudos suportarem que o risco de progressão da doença é maior em doentes co-infectados com VIH/VHC comparativamente a doentes mono-infectados com VHC, neste estudo assumiu-se que os doentes co-infectados com VIH/VHC apresentariam uma progressão de cirrose para complicações e morte semelhante à dos doentes com mono-infecção VHC.

Uma vez que os doentes com hepatite C crónica podem morrer de causas não relacionadas com esta doença, considerou-se, no modelo, o risco de morte específico por idade para a população geral.

Mortalidade por VIH no contexto de co-infecção VIH/VHC

O excesso de mortalidade atribuível à infecção por VIH, definido como o número de mortes extra devidas ao VIH por 1000 doentes/ano (com base em dados de mortalidade específicos por idade e sexo) foi estimado em cerca de 14/1000 por ano (IC 95% 11,3 – 17,2) comparativamente com a população geral, de acordo com dados do *Swiss HIV Cohort Study*[13]. No modelo, este excesso de mortalidade foi adicionado à taxa de mortalidade específica por idade da população geral.

O modelo considerou também o excesso de mortalidade devido ao VHC, assumindo que a taxa de mortalidade (excesso de mortalidade) associada à infecção pelo VHC, se devia exclusivamente à decorrente das complicações da doença hepática (tabela III).

Qualidade de vida – Utilidades

A qualidade de vida atribuída aos diferentes estádios de progressão e complicações da doença hepática teve por base valores de utilidade derivados de literatura,[14,15,16,17,18,19,20] considerando uma pontuação de 0 a 1, em que 0 significa morte e 1 um perfeito estado de saúde (Tabela IV).

Tal como em modelos anteriores, desenvolvidos para o tratamento da hepatite C, considerou-se o comprometimento da qualidade de vida associada aos efeitos adversos decorrentes da terapêutica, ajustando-se a qualidade de vida dos doentes durante o tratamento para 0,93. [14]

O tempo passado em cada estádio de saúde foi ponderado (multiplicado) pelo respectivo valor de utilidade e somado ao longo do horizonte temporal considerado, de forma a estimar os anos de vida ajustados pela qualidade obtidos.

Custos

A prática clínica em Portugal, no que diz respeito ao consumo de recursos no tratamento da co-infecção por VIH/VHC, foi caracterizada através de um painel de peritos, realizado segundo a metodologia de Delbecq. Estes dados foram inferidos de acordo com um questionário de consenso subscrito pelos membros do painel.

Os custos unitários foram estimados a partir de várias fontes oficiais de dados, nomeadamente, tabela de preços das instituições e serviços integrados no Serviço Nacional de Saúde, Portaria nº 110-A/2007, publicada em Diário da República – I Série nº16 de 23 de Janeiro de 2007, INFARMED e dados IMS.

O modelo contabiliza os custos médicos directos relacionados com a terapêutica anti-VHC, excluindo os custos da terapêutica anti-retroviral, tal como recomendado nas *guidelines* do *National Institute for Health and Clinical Excelence* (NICE)[21] e do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)[22]. Não foram considerados custos de tratamento de eventos adversos.

Uma vez que se verificou grande diversidade nos fármacos usados para controlo de situações agudas em ambulatório, assumiu-se a sua não inclusão no modelo base.

Dada a inexistência de dados em Portugal não foi possível estimar custos associados a situações de transplante, que não o custo do próprio transplante.

As estimativas do custo anual para os diferentes estádios de doença considerando custo com hospitalizações, hospital de dia, urgências, consultas, exames laboratoriais, outros meios complementares de diagnóstico e com complicações associadas à patologia encontram-se descritos na tabela V.

Horizonte temporal e tipo de análise

O Modelo segue a evolução do doente até ao final da vida (40 anos), considerando-se que as transições entre os estádios de saúde ocorrem em intervalos (ciclos) com a duração de 1 ano. Custos e consequências foram actualizados a uma taxa anual de 3%.

Foram determinados os rácios de custo-efectividade incremental por ano de vida e por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho na perspectiva do SNS Português.

/ Resultados

Com base no modelo usado neste estudo, em doentes com infecção VHC - genótipo 1 e genótipos 2/3 que fazem tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina estimou-se que probabilidade de desenvolver cirrose ao fim de 30 anos é de 55% e 32%, respectivamente. A análise combinada dos genótipos permite estimar que a probabilidade de desenvolver cirrose ao fim de 30 anos é de 48% para doentes que recebem tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina, e de 75% para doentes que não fazem tratamento.

Estima-se que a associação peginterferão alfa-2a e ribavirina aumente a esperança

TABELA IV – QUALIDADE DE VIDA

	Valores de utilidade
Remissão	0,87
F0	0,81
F1	0,81
F2	0,81
F3	0,81
F4	0,68
Cirrose descompensada	0,48
Carcinoma hepatocelular	0,23
Transplante hepático	0,81
Tratamento anti-VHC	0,93

TABELA V – CUSTOS TOTAIS

	Total (€)
Hepatite C crónica (F0-F3)	1.287,02
Cirrose (F4)	1.921,51
Cirrose descompensada	13.056,5
Carcinoma hepatocelular	13.056,5
Transplante hepático	100.785,35

de vida em 1,21 e 2,58 anos, permitindo uma poupança de 1.193€ e 10.130€, por doente com infecção VHC- genótipo 1 e genótipos 2/3, respectivamente. Na análise combinada dos três genótipos estimou-se que esta associação terapêutica proporcione um ganho de 1,61 anos de vida, com uma poupança de 4.378€ por doente tratado.

No que diz respeito aos anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), a utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina permite um ganho de 0,87, 1,94 e 1,7 QALYs para o genótipo 1, genótipos 2/3

TABELA VI – CUSTO-EFECTIVIDADE INCREMENTAL

Genótipo 1	Peginterferão alfa-2a e ribavirina	Nenhum Tratamento
Risco de desenvolver cirrose	55%	75%
Custo (€)	31.875 €	33.788 €
Custo Incremental (€)	-1.913 €	
Anos de vida	22,90	21,69
Anos de vida incremental	1,21	
ICER(€/ano)	DOMINANTE (-1.588 €/ano vida)	
QALY	12,30	11,43
QALY incremental	0,87	
ICER(€/QALY)	DOMINANTE (-2.192 €/QALY)	
Genótipo 2/3		
Risco de desenvolver cirrose	32%	75%
Custo (€)	23.658 €	33.788 €
Custo Incremental (€)	-10.130 €	
Anos de vida	24,27	21,69
Anos de vida incremental	2,58	
ICER(€/ano)	DOMINANTE (-3.926 €/anos vida)	
QALY	13,37	11,43
QALY incremental	1,94	
ICER(€/QALY)	DOMINANTE (-5.219 €/QALY)	
Combinado (Genótipo 1 e Genótipos 2/3)		
Risco de desenvolver cirrose	48%	75%
Custo (€)	29.410 €	33.788 €
Custo Incremental (€)	-4.378 €	
Anos de vida	23.30	21,69
Anos de vida incremental	1,61	
ICER(€/ano)	DOMINANTE (-2.719 €/ano vida)	
QALY	12,80	11,53
QALY incremental	1,17	
ICER(€/QALY)	DOMINANTE (-3.742 €/QALY)	

TABELA VII – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Variável	Máximo e Mínimo	ICER por ano de vida ganho (euros)	ICER por QALY (euros)
Cenário base		Dominante (-2.719)	Dominante (-3.742)
Não inclusão de transplantes	-	**Dominante** (-2.369)	**Dominante** (-3.215)
Custos não associados à terapêutica VHC	15% mais baixo	**Dominante** (-1.657)	**Dominante** (-2.279)
	15% mais alto	**Dominante** (-3.783)	**Dominante** (-5.205)
Horizonte temporal	30 anos	**Dominante** (-3.786)	**Dominante** (-3.745)
	50 anos	**Dominante** (-2.334)	**Dominante** (-3.547)
Distribuição de genótipo de acordo com o estudo APRICOT	genótipo 1 - 60% genótipo 2/3 - 40%	**Dominante** (-3.040)	**Dominante** (-4.094)
Taxa de actualização custos e consequências	0%	**Dominante** (-7.434)	**Dominante** (-5.029)
	5%	**Dominante** (-937)	**Dominante** (-1.909)
Taxa de progressão em doentes co-infectados VIH/VHC *vs* mono-infecção VHC	Aumento 6x	**Dominante** (-2.229)	**Dominante** (-3.337)
Em simultâneo: não inclusão de transplantes; custos não associados à terapêutica VHC 15% mais elevados; Distribuição de genótipo de acordo com estudo APRICOT.	Taxa de actualização de 0%	**Dominante** (-7.044)	**Dominante** (-5.192)
	Taxa de actualização de 5%	**Dominante** (-1.542)	**Dominante** (-3.805)
Pior cenário em todas as variáveis consideradas: não inclusão de transplantes; custos não associados à terapêutica VHC 15% mais baixos; Distribuição de genótipos de acordo com o painel de peritos; horizonte temporal de 50 anos; Taxa de actualização de 5%; Taxa de progressão de fibrose 6 vezes superior *vs* mono-infecção VHC		**Dominante** (-442)	**Dominante** (-1.129)

e análise combinada de genótipos, respectivamente.

Os rácios de custo-efectividade incremental (ICER) por ano de vida ganho e por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) determinados por genótipo do VHC e para a análise combinada encontram-se descritos na tabela VI.

/ Análises de sensibilidade

Foram efectuadas análises de sensibilidade (*one-way* e *two-way*) considerando as variáveis de maior incerteza, para avaliar o impacto das mesmas nos rácios de custo-efectividade estimados.

Os parâmetros considerados nas análises de sensibilidade foram: não inclusão do custo de transplante; aumento ou redução de 15% dos custos não associados à terapêutica VHC; horizonte temporal de 30 e 50 anos; distribuição de genótipo de acordo com o estudo APRICOT (genótipo 1 - 60%, genótipo 2/3 - 40%); taxa de actualização de 0% e 5% e aumento de 6 vezes das taxas de progressão de fibrose em doentes co-infectados *vs* mono-infecção VHC.

Na análise de sensibilidade *one-way*, na qual se fez variar cada um dos parâmetros acima mencionados individualmente, a variável com maior impacto nos resultados foi a taxa de actualização de custos e consequências. Ao aplicar um aumento de 6 vezes às taxas de progressão de fibrose, o impacto nos rácios estimados não foi significativo.

Na análise de sensibilidade *two-way* fez-se variar diferentes parâmetros em

simultâneo. Nesta análise, mesmo considerando o pior cenário possível, isto é, no sentido mais conservador em termos de resultado final, a estratégia de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina mantém-se dominante *vs* não tratamento da hepatite C (Tabela VII).

As análises de sensibilidade desenvolvidas mostraram que nenhuma das variáveis consideradas altera significativamente o resultado inicialmente obtido, sendo a utilização da associação dominante em todos os cenários considerados.

/ Discussão

O Estudo clínico APRICOT (*Torrani et al 2004*) demonstrou a eficácia de peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina no tratamento de doentes co-infectados com VIH/VHC. O presente estudo alargou o âmbito das análises do estudo APRICOT, visando prever o efeito da melhor resposta virológica mantida obtida com a associação terapêutica peginterferão alfa-2a e ribavirina, no risco de desenvolver cirrose, na esperança de vida, nos anos de vida ajustados pela qualidade e nos custos, tendo como objectivo principal estimar o custo-efectividade da utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina em doentes co-infectados com VIH/VHC, na perspectiva do SNS Português.

Assumiu-se, à semelhança do considerado em modelos epidemiológicos anteriores desenvolvidos para a análise da progressão da hepatite C, que a obtenção de resposta virológica mantida previne a progressão da doença hepática. De facto, neste estudo estimou-se que a utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina possibilita uma redução significativa do risco de cirrose após 30 anos em doentes co-infectados com VIH/VHC, para todos os genótipos analisados, o que se traduzirá num aumento da sobrevivência global.

Os ganhos estimados em termos de sobrevida dos doentes são superiores a 1,2 anos de vida, quer na análise combinada, quer na análise estratificada de genótipos (1,21 anos, 2,58 anos e 1,61 anos para o genótipo 1, genótipos 2/3 e análise combinada, respectivamente). Os ganhos de QALYs são respectivamente 0,87 QALYs para o genótipo 1, 1,94 QALYs genótipos 2/3 e 1,61 QALYs para a análise combinada.

No decorrer da análise foi possível verificar que o valor imputável a custos com hospitalização e acompanhamento nos vários estádios da doença é, *per si*, superior ao custo de um curso terapêutico com esta associação.

A análise dos resultados mostra que a utilização da associação peginterferão alfa-2a e ribavirina, considerando um horizonte temporal de 40 anos (até ao fim da vida do doente), é dominante, isto é, traduz-se em maior benefício e menor custo, face à opção de não tratamento para todos os genótipos analisados.

Uma das principais limitações inerentes ao modelo apresentado é a escassez de dados específicos para Portugal. Esta limitação é sobretudo evidente no que diz respeito a tratamento de eventos agudos e custos indirectamente associados ao transplante.

As análises de sensibilidade (*one-way* e *Two-way*) efectuadas confirmaram a robustez dos resultados obtidos, uma vez que os diferentes cenários considerados não mostram variações significativas nos resultados, sendo a opção peginterferão alfa-2a e ribavirina dominante em todos eles comparativamente à opção não tratamento. Nas análises de sensibilidade *Two-way*, mesmo considerando o cenário mais desfavorável à utilização deste regime terapêutico, isto é, fazendo variar os diferentes parâmetros no sentido mais conservador (diminuição do benefício da terapêutica e aumento dos custos), a estratégia de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina mantém-se dominante *vs* não tratamento.

Em conclusão, a análise combinada realizada confirma a eficácia da utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina comparativamente a não tratamento, estimando um ganho de 1,61 anos e 1,17 QALYs e uma redução do risco de cirrose a 30 anos de 75% para 48% por doente tratado, num horizonte temporal de 40 anos. Esta associação terapêutica é uma alternativa *cost-saving*, uma vez que se traduz numa poupança significativa, na ordem dos 4.378€ por doente tratado, na perspectiva do SNS Português.

/ Bibliografia

1. CAESAR (Canada, Australia, Europe, South Africa) Coordinating Committee. *Lancet* 1997;349:1413-1421

2. http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/20080818_gr08_plwh_1990_2007_en.xls, accessed by 2008

3. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis. Infecção VIH/Sida: A situação em Portugal 31 Dezembro 2007. Doc 139. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge 2007 http://www.sida.pt/aaaDefault.aspx?f=3&tback=1&tid=7854 , acessed by 2008

4. Bio Fernandes S., Martins H., C. Trigo H., et al. Estimativa da Seroincidência do Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 Num Grupo de Toxicodependentes: Uma nova abordagem. Acta Med Port 2005; 18: 37-44

5. Powderly WG. Antiretroviral therapy in patients with hepatitis and HIV: weighing risks and benefits. Clin Infect Dis 2004;38:1.

6. Sulkowski M, Thomas D. Hepatitis C in the HIV-infected patient. Clin Liver Dis 2003;7:179–94.

7. Backus L, Phillips B, Boothroyd B, Mole L, Burgess J, Rigsby M, et al. Hepatitis C co-infection increases mortality in HIV-infected veterans treated with highly active antiretroviral therapy (abstract no. 800). In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 8–11; 2004.

8. Tedaldi E, Baker R, Moorman A, Alzola C, Furhrer J, McCabe R, et al., The HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to Human Immunodeficiency Virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003;36:363–7.

9. Torriani FJ, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. N Engl J Med 2004; 351: 438-50.

10. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. JAMA. 2003 Jul 9;290(2):228-37

11. Salomon J, Weinstein M, Hammitt J, *et al.* Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 156:761-73.

12. Graham CS, Baden LR, Yu E, *et al.* Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. *CID* 2001; 33:562-69.

13. Jaggy C, von Overbeck J, Ledergerber B, *et al.* Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet* 2003; 362:877-8.

14. Bennett WG, *et al*, Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon – alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C; Ann Intern Med 1997; 127:855-65

15. Chong CA, *et al*, Health –state utilities and quality of life in hepatitic C patients. Am J Gastroenterol 2003; 98: 630-8

16. Gold M, *et al*, cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996

17. Kim WR, *et al*, Cost-efectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitic C. Ann Intern Med 1997;127:866-74

18. Kim WR, *et al*, Cost-efectiveness of interferon alfa 2b and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. Hepatology 2000; 31:807-8

19. Kuehne F, *et al*, Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency vírus-infected patients: clinical benefits and cost-efectiveness. Arch Intern Med 2002; 162:2545-56

20. Younossi ZM, *et al*, Cost-efectiveness of interpheron alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitic C. Hepatology 1999;30:1318-24

21. http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf, Accessed by 2008

22. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/$File/PBAC4.3.2(01DEC08).pdf, accessed by 2008

23. Fattovich G, Giustina G, Degos F, *et al.* Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27:201-5.

24. de Jongh F, Jannsen H, de Man R, *et al.* Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103:1630-5.

25. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, *et al.* Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16:273-81.

26. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, *et al.* Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:240-3.

27. Surveillance and Epidemiology End Results Program Seer*Stat public-use files. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.

28. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, *et al.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-96.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração de Dra. Cláudia Delgado; Dra. Cristina Valente; Dr. Fernando Borges; Dr. Filipe Calinas; Prof. Dr. José Velosa; Dr. Luís Tavares; Prof. Dr. Rui Sarmento Castro.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Infecções urinárias na comunidade: resistência aos antibióticos e factores de virulência em estirpes de *Escherichia coli*

Urinary community acquired infections: antimicrobial resistance and virulence factors among Escherichia coli strains

/ V. Rodrigues[1] / T. Hänscheid[2]
/ J. Melo Cristino[2] / A. Duarte[3]
/ Grupo de Estudo Português de Bactérias uropatogénicas da comunidade

[1] Mestre Vitoria Rodrigues, Laboratório Délio Morgado, Setúbal
[2] Prof. Doutor Thomas Hänscheid, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Laboratório de Microbiologia, Hospital de Santa Maria
[3] Prof. Doutor José Melo Cristino, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Laboratório de Microbiologia, Hospital de Santa Maria
[4] Prof. Doutora Aida Duarte, Laboratório de Controlo Microbiológico, i,Med – Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Instituição: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Correspondência:
Aida Duarte
Laboratório de Controlo Microbiológico,
Faculdade de Farmácia de Lisboa.
1649-019 Lisboa, Portugal

Telefone: 217946440
Fax: 217934212
e-mail: aduarte@ff.ul.pt

Grupo de Estudo Português de Bactérias uropatogénicas da comunidade
Região Norte - **Aveiro**: Avelab; **Bragança**: Lab. Fátima Neves; **Braga**: Lab. S. Lázaro; **Chaves**: Lab. João Lamartine Dias; **Gaia**: Lab. Mª Graça Nunes; **Lamego**: Lab. Santos Monteiro; **Maia**: Lab. Isabel F. Gomes, Lab. Conceição Pinto Santos; **Paços de Ferreira**: Lab. Radelfe; **Ponte de Lima**: Lab. Manuel Pimenta; **Porto**: Lab. P. C. Ernesto Morais, Lab. Carlos Torres; **Póvoa do Varzim**: Lab. Joaquim J Nunes Oliveira; **Viana do Castelo**: Lab. José Manso; Santo Tirso: C. L. Edgar Botelho Moniz; **Vila Real**: Lab. P. C. do Pioledo; **Viseu**: Lab. Costa Monteiro, Lab. Soares Figueiredo. / Região Centro - **Abrantes**: Clenlab; **Caldas da Rainha**: Lab. Branco Lisboa, Lab. Artur Maldonado; **Castelo Branco**: Hemobiolab; **Fátima**: Lab. J Costa Correia; **Leiria**: Lab. Susana Rosas, Lab. Beatriz Godinho; **Marinha Grande**: Lab. Virgilio Morais Roldão; **Minde**: Mindanálise, **Monte Real**: Alcobia e Santos; **Santarém**: Lab. Noémia Igreja; **Torres Novas**: Clínova. / Região Sul - **Albufeira**: Aqualab; **Beja**: Laclibe; **Cacém**: Lab. Virico; **Elvas**: Centro de Diagnóstico de Elvas; **Estremoz**: Lab. Mª Conceição Tavares; **Évora**: Lab. Flaviano Gusmão; **Faro**: Gnóstica; **Lisboa**: Joaquim Chaves, Fernando Teixeira, Celab, Lab. Margarida Fanha, Lab. Reymão Pinto, Hormonofuncional; **Loulé**: Labchagas; **Montijo**: Morgado e Faria; **Portimão**: Lab. João Josino Costa; **Oeiras**: Labninuras, **Setúbal**: Délio Morgado, Anilab; **Sintra**: LaboMarques; / Ilhas: **Angra do Heroísmo**: Lab. Brum & Freitas; **Horta**: Lab. CJLM; **Ponta Delgada**: Atlantilab; **Funchal**: Lab. José Júlio C. Fernandes

/ Resumo

Introdução: As infecções urinárias são uma das infecções mais frequentes na comunidade, nas quais a *Escherichia coli* é o principal agente etiológico e nos últimos anos têm-se verificado nestas estirpes um aumento da resistência às quinolonas.
Objectivo: identificar factores de risco inerentes às estirpes uropatogénicas resistentes às quinolonas.
Metodos: Este estudo decorreu de Janeiro a Novembro de 2007 e foram estudadas 1831 estirpes de *E. coli* resistentes às quinolonas, provenientes de 55 laboratórios de Análises Clínicas. Em 150 estirpes de *E. coli* foram pesquisados genes de virulência, que codificam adesinas fimbriais.
Resultados: Os principais factores de risco foram: o sexo feminino (76,2%), idade superior a 60 anos (74,5%), história de infecções recorrentes (25,5%) e internamento em unidades de cuidados de saúde continuados (4,4%). A taxa de prevalência destas estirpes, para Portugal foi de 16,1%, variando em função da região do país de 21,6% a 3,8% para Lisboa e Açores, respectivamente.
Associada à resistência às fluorquinolonas verificou-se uma elevada resistência ao trimetoprim/sulfametoxazol (55%). Para a fosfomicina e nitrofurantoina os valores foram mais baixos de 2% e 9,8%, respectivamente. Os genes *fimH* foram encontrados em maior percentagem que os genes *papC* e maioritariamente em estirpes sensíveis aos antibióticos isoladas de cistites não complicadas.
Conclusão: A elevada prevalência de estirpes *E. coli* resistentes às quinolonas indica a necessidade de reavaliação da terapêutica empírica utilizada no tratamento infecções urinárias na comunidade.

Palavras-chave: Infecções Urinárias da comunidade, *Escherichia coli*, resistência às quinolonas

/ Abstract

Introduction: Urinary Infections are among the most frequent community acquired infections and Escherichia coli isolates are the main etiological agent for these infections.
Aim: The purpose of this study was to identify the risk factors of community acquired urinary tract infections caused by this type of strains.

Method: A total of 1831 E. coli quinolone resistant isolates from community acquired urinary infections were obtained from 55 Clinical Analysis laboratories located in different regions of Portugal. The samples were collected from January to November 2007 and studied according patient's risk factor and antimicrobial susceptibility. A total of 150 strains were screened for genetic regions coding for fimbrial adhesions.
***Results:** The most frequent conditions associated to this resistance were: female sex (76.2%), 60 years old (74.5%), history of recurrent UTI (25.5%) and inpatients from community healthcare units (4.4%). The prevalence rate was 16.1%, with variation between regions ranging from 21.6% to 3.8% for Lisboa and Açores, respectively. The fluorquinolone resistance was associated to sulfamethoxazole/trimethoprim (55%). Fosfomycin and Nitrofurantoin resistance rates were lower, 2% and 9.8%, respectively. The adhesion coding gene fim H was the most prevalently detected followed by papC gene in susceptible strains isolated from noncomplicated cystitis.*
***Conclusion:** In order to optimise empirical UTI treatment it is necessary to know the patterns of antibiotic resistance in different geographic locations.*

***Key-words:** Urinary tract infection, community, Escherichia coli, quinolone resistance.*

/ Introdução

A definição de infecção urinária engloba todos os processos patológicos caracterizados pela presença de microrganismos no aparelho urinário. As infecções não complicadas do tracto urinário são uma das infecções mais comuns adquiridas na comunidade e, embora a maioria seja de natureza aguda e de curta duração, têm implicações quer na morbilidade quer nos elevados custos para a saúde pública. Das infecções urinárias do tracto urinário a cistite é a infecção urinária mais frequente, na maioria dos casos, é uma situação aguda geralmente sintomática e afecta apenas a camada superficial do epitélio vesical. Se a infecção for persistente ou crónica podem ser afectadas camadas mais profundas[1]. Cerca de 25% das mulheres adultas que têm um primeiro episódio de infecção urinária poderão sofrer infecções recorrentes. Estas infecções são comuns nas mulheres jovens e nas mulheres após a menopausa[2].

A invasão do aparelho urinário saudável está condicionada a um grupo restrito de microrganismos que possuem a capacidade, mediante a expressão de factores de virulência, de ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro. As estirpes patogénicas de *Escherichia coli* utilizam estratégias de patogenicidade comuns a outros microrganismos, que consistem na aderência aos tecidos do hospedeiro, na colonização das células da mucosa, na evasão das defesas do hospedeiro, na multiplicação e lesão celular, aumentando desta forma o seu tempo de sobrevivência no hospedeiro[3]. A aderência dos microrganismos às células uroepiteliais é um factor importante no estabelecimento da infecção urinária. A capacidade de aderir às células uroepiteliais é determinante na patogenicidade e é conferida por fímbrias, estruturas que se projectam para fora da célula bacteriana. As principais fímbrias implicadas no processo de aderência são as fímbrias do tipo-1 e do tipo P, diferem no tipo de adesinas que produzem as quais reconhecem especificamente receptores celulares do epitélio da bexiga ou do parênquima renal, respectivamente. As fímbrias do tipo-1 são também importantes como factores de internalização das bactérias, por ligação às uroplaquinas e ou a outras proteínas da matriz extracelular, o que lhes confere a capacidade de permanecer no uroepitélio e estar na origem de infecções recorrentes. As infecções urinárias são o resultado da interacção entre a virulência das bactérias e uma série de factores específicos e inespecíficos das defesas do hospedeiro.
A interacção destes factores determina a susceptibilidade individual à infecção urinária[4].
A contaminação bacteriana das vias urinárias por via ascendente, a partir da área periuretral,

explica a elevada frequência das infecções urinárias no sexo feminino e o aumento do risco de infecção após cateterização ou instrumentação urológica[1]. Na infecção adquirida na comunidade, os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados em indivíduos sem factores de risco específicos são, por ordem de frequência: *E. coli*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*. A *E. coli* é responsável por cerca de 70% a 85% das infecções urinárias adquiridas na comunidade e por cerca de 50% a 60% em pacientes idosos institucionalizados[5,6].

Relativamente ao tratamento, a tendência actual, em doentes sintomáticos, consiste na iniciação da terapêutica antes do resultado dos testes microbiológicos ou até na utilização de uma terapêutica empírica sem auxílio de exames microbiológicos[7]. No entanto, diversos estudos têm chamado à atenção para o aumento de estirpes de *E. coli* resistentes às fluorquinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina e a outras). Situação que, em parte, pode estar relacionada com o uso frequente destes antimicrobianos na profilaxia e tratamento de muitas infecções, em particular das urinárias, o que pode explicar a elevada prevalência destas bactérias multiresistentes em infecções na comunidade[8].

Em 2003, entre os 25 países europeus, Portugal encontrava-se no 3º lugar em relação ao consumo global de antibióticos e no 1º lugar no consumo de quinolonas, segundo a ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). Embora em 2005, Portugal se situasse no 6º lugar entre os 28 países europeus, em relação ao consumo global de antibióticos, o consumo de quinolonas manteve-se na mesma ordem de grandeza de 2003 (http://www.esac.ua.ac.be). Dados disponibilizados em 2007 pelo INFARMED indicam que em Portugal, entre 2002 e 2005, o consumo anual de quinolonas em ambulatório foi de 13,5% em relação ao consumo total de antibióticos. O facto do aumento da resistência às quinolonas ser um problema global, levou a IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) a desaconselhar o uso generalizado das fluorquinolonas, como terapêutica de primeira linha, no tratamento das infecções urinários agudas[9].

/ Material e Métodos

Estirpes bacterianas

Um total de 1831 estirpes de *Escherichia coli* resistentes às quinolonas (ciprofloxacina e norfloxacina), foram isoladas de urinas provenientes de 55 Laboratórios de Análises Clínicas de prestação de serviços à comunidade entre Janeiro e Novembro de 2007. As bactérias foram isoladas e identificadas em cada laboratório de origem, durante um período de 6 meses e para cada estirpe bacteriana foram reunidos dados tais como: sexo, idade e situação clínica do doente.

Estudo de prevalência

Em 13 dos laboratórios participantes foi efectuado o estudo da prevalência das estirpes *E. coli* resistentes às quinolonas, para tal foi pedido aos laboratórios participantes que facilitassem os dados possíveis ao cálculo da resistência local, nomeadamente: número

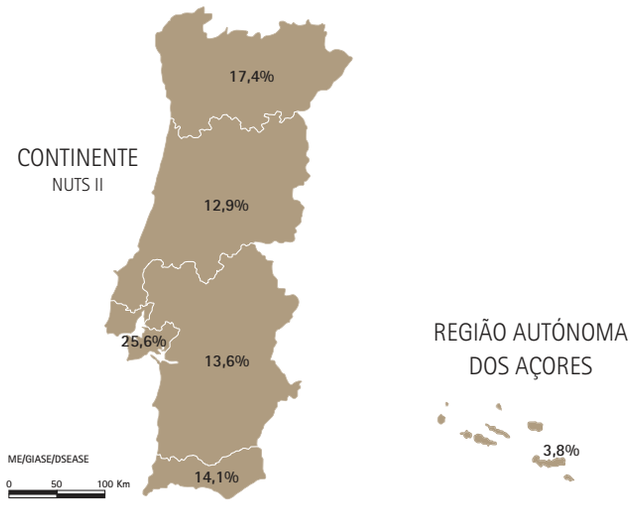


Figura 1 — Prevalência de estirpes *E. coli* resistentes às quinolonas, responsáveis por Infecções Urinárias adquiridas na comunidade, em Portugal

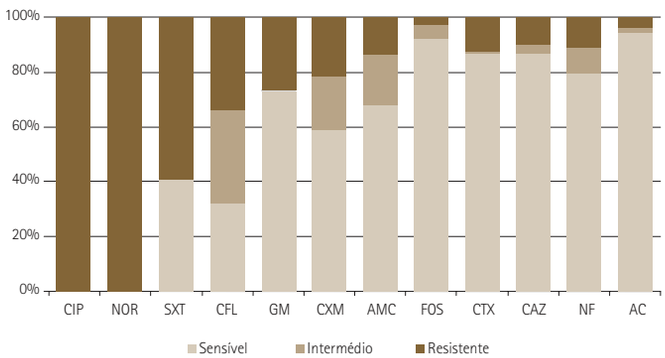
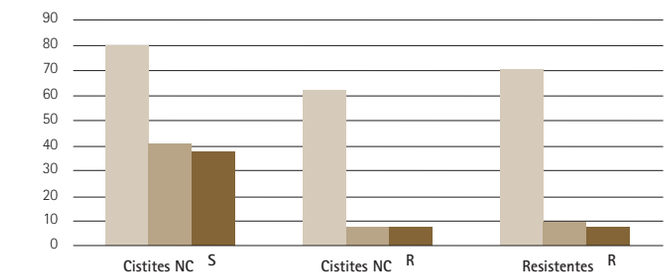


Figura 2 — Susceptibilidade aos antibióticos das 1831 estirpes de *Escherichia coli*
CIP: ciprofloxacina; NOR: norfloxacina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; CFL: cefalotina; GM: gentamicina; CXM: cefuroxima; AMC: amoxicilina+ácido clavulânico; FOS: fosfomicina; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; NF: nitrofurantoina; AC: amicacina.



	Cistites NC S	Cistites NC R	Resistentes R
FimH	79.6	61.5	69.8
PapC	40.7	7.7	9.4
F+P	37	7.7	7.5

Figura 3 — Percentagem de genes *fimH* e *papC*, responsáveis pela codificação das fímbrias do tipo-1 (FimH) e as do tipo P (PapC) em estirpes de *Escherichia coli* sensiveis aos antibióticos isoladas de cistites não complicadas (NCS) e em estirpes resistentes às fluorquinolonas, identificadas de cistites não complicadas (NCR) e de infecções recorrentes.



total de uroculturas efectuadas, o número total de uroculturas positivas, o número de uroculturas positivas com *E. coli* e o número de estirpes *E. coli*, resistentes às quinolonas, durante o período de estudo.

Identificação e estudo da susceptibilidade aos antibióticos

A identificação e o estudo da susceptibilidade aos antibióticos foram efectuados em equipamento VITEK bioMerieux (VITEK, VITEK 2 e VITEK 2 compact) utilizando-se as cartas GNS-516, GNS-513 e AST-N020 e processados de acordo com a metodologia recomendada pelo fabricante. Os antibióticos estudados foram: amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina, cefuroxima-axetil, ceftazidima, cefotaxima, amicacina, gentamicina, nitrofurantoina, fosfomicina e trimetroprim/sulfametoxazol.

Pesquisa de adesinas

Para a pesquisa de adesinas foram seleccionadas 150 estirpes de *E. coli* das quais 100 eram multirresistentes, em que 50 foram identificadas de cistites não complicadas e 50 de infecções recorrentes. As restantes 50 estirpes uropatogénicas eram sensíveis aos antibióticos e isoladas de cistites não complicadas. As estirpes tinham em comum o facto de serem provenientes de mulheres com idades compreendidas entre os 1 e 50 anos. A pesquisa dos genes *fimH* e *papC*, responsáveis pela codificação das fímbrias do tipo-1 (que aderem ao epitélio vesical) e as do tipo P (que aderem ao parênquima renal), foi efectuado com a utilização de "*primers*" específicos para cada gene os quais foram amplificados pela reacção de PCR (Polymerase Chain Reaction) e posteriormente sequenciados para confirmação.

/ Resultados e Discussão

Prevalência de *E. coli* na comunidade e distribuição por área geográfica

Das 1831 estirpes de *E. coli* resistentes às quinolonas isoladas de urinas provenientes de 55 laboratórios, distribuídos por todos os distritos, verificou-se que o número de isolados variava de acordo com a área geográfica. Do estudo de prevalência efectuado a partir dos dados obtidos em 13 dos laboratórios, verificou-se para a *E. coli* resistente às fluorquinolonas um valor médio de 16,1% e de acordo com a Figura 1, os valores mais elevados foram obtidos na região de Lisboa e Setúbal (25,6%) e na região Norte (17,4%), enquanto o valor mais baixo foi encontrado nos Açores (3,8%).

Factores de risco e resistência aos antibióticos

A maior incidência das infecções urinárias verificou-se no sexo feminino (76,2%); no grupo etário com mais de 60 anos (74,5%). Entre os factores de risco e de acordo com a Tabela 1, as infecções de repetição (25,5%) foram maioritárias no sexo feminino e nos doentes com internamento em instituições de cuidados continuados de saúde 86,9%, enquanto a situação de acamado e a presença de algalia foram os principais factores de risco encontrados nos doentes do sexo masculino com valores de 51,9% e 62,5%, respectivamente. As características anatómicas femininas favorecem as infecções urinárias e as instituições de acolhimento, como lares de 3ª idade, podem ser locais privilegiados de doentes colonizados / infectados com estirpes resistentes.

É também no grupo etário, com idade compreendida entre os 60 e os 79 anos, que existe maior susceptibilidade às infecções e que o consumo de antibióticos é mais elevado, Tabela 2, com predomínio das quinolonas (38,7%), na sua maioria utilizadas no tratamento de infecção urinária (24,1%). A elevada expressão das infecções de repetição acontece, certamente, devido ao aumento e frequência do consumo de quinolonas e de outros antimicrobianos. Associada à resistência às quinolonas verificou-se que, de acordo com a Figura 2, as taxas de resistência mais elevadas foram obtidas para a associação trimetoprim/sulfametoxazol (55,3%) e cefalotina (32,1%) e as mais baixas foram para a fosfomicina (2%); amicacina (2,9%),

seguida da nitrofurantoina (9,8%), da ceftazidima (10,2%) e da associação amoxicilina+ácido clavulânico (13,3%). Os valores de susceptibilidade encontrados para a fosfomicina e nitrofurantoina são indicadores de opções terapêuticas a considerar, no tratamento empírico das infecções urinárias não complicadas.

O aumento da resistência ao trimetoprim/sulfametoxazol tem sido detectado também noutros países e pode estar relacionado com a utilização em larga escala, dado que tem sido o agente terapêutico de primeira linha no tratamento empírico das infecções urinárias. As fluorquinolonas têm sido a alternativa terapêutica em locais onde a taxa de resistência à associação trimetoprim/sulfametoxazol é superior a 20%. No questionário efectuado a 5 farmácias comunitárias, de acordo com a Tabela 2, 59,2% das fluorquinolonas dispensadas no ambulatório foram utilizadas no tratamento de infecções urinárias e 40,8% no tratamento de outras infecções. Neste grupo de antibióticos, a ciprofloxacina foi o antibiótico mais frequentemente prescrito 67,3% seguido da norfloxacina 21,2%.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS DOENTES, DE ACORDO COM SEXO E A SITUAÇÃO CLÍNICA OU/E FACTOR DE RISCO

Situação clínica/ Factor de Risco	Sexo				Total (%)	
	feminino		masculino			
Infecções de repetição	350	(74.9)	117	(25.1)	467	(25.5)
Em lar	106	(86.9)	16	(13.1)	122	(6.7)
Acamado	39	(48.1)	42	(51.9)	81	(4.4)
Algaliado	9	(37.5)	15	(62.5)	24	(1.3)
Hemodializado	7	(58.3)	5	(41.7)	12	(0.7)
Hospitalização anterior	5	(50.0)	5	(50.0)	10	(0.5)

TABELA 2 - FLUORQUINOLONAS DISPENSADAS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES URINÁRIAS COMPARATIVAMENTE A OUTRO TIPO DE INFECÇÃO, POR GRUPO ETÁRIO

Escalão etário	Fluorquinolonas dispensadas				Total N.º (%)	
	Infecções urinárias		Outras infecções			
10-19	7	(3,7)	3	(1,6)	10	(5,2)
20 - 39	25	(13,1)	19	(9,9)	44	(23,0)
40 - 59	28	(14,7)	25	(13,1)	53	(27,7)
60 - 79	46	(24,1)	28	(14,7)	74	(38,7)
>=80	7	(3,7)	3	(1,6)	10	(5,2)
Total	113	(59,2)	78	(40,8)	191	(100)

Pesquisa de adesinas

Relativamente à pesquisa dos genes fimbriais *fimH* e *papC* verificou-se que nas 150 estirpes estudadas 105 (70,3%) possuíam as fímbrias do tipo 1, enquanto 86 (57,8%) apresentaram fímbrias do tipo P. Em 26 (17,4%) estirpes foram encontradas os dois tipos de fímbrias. Na Figura 3 estão representados os valores encontrados para cada grupo de estirpes em estudo. Contrariamente ao que se poderia pensar tanto as fimbrias do tipo 1 como as do tipo P foram encontradas em maior percentagem nas estirpes de *E. coli* isoladas de cistites não complicadas (NCS) e sensíveis aos antibióticos. Nas estirpes resistentes às fluorquinolonas os valores foram equivalentes, embora ligeiramenre superiores nas infecções recorrentes. A maior diferença foi nos valores obtidos para as fimbrias do tipo P de 40,7% nas estirpes sensíveis e com valores de 7,7% e 9,4% nas estirpes resistentes às fluorquinolonas.

Importa realçar a elevada percentagem de isolados com fímbrias do tipo 1 as quais contribuem para a colonização do epitélio vesical, estando também associadas a mecanismos de invasão e patogenicidade[10]. O facto de estirpes resistentes apresentarem menos factores de virulência nada infere ao seu potencial de virulência "in vivo". A baixa virulência e a elevada resistência poderá conferir uma vantagem competitiva face a isolados com maior número de factores de virulência mais facilmente eliminados pelo sistema imunitário, enquanto no hospedeiro imunocomprometido a infecção é persistente com isolados menos virulentos mas mais resistentes, observação confirmada por outros autores[11].

A elevada prevalência, em Portugal, de estirpes *E. coli* resistentes às quinolonas indica a necessidade de reavaliação das terapêuticas empíricas de primeira e segunda linha, utilizadas no tratamento infecções urinárias na comunidade. As fluorquinolonas, graça às suas excelentes características microbiológicas e farmacológicas, devem ser reservadas para o tratamento de infecções graves e/ou em populações especiais de doentes, enquanto antibióticos como a fosfomicina e nitrofurantoina deverão ser recomendados para o tratamento empírico das infecções urinárias não complicadas.

/ Bibliografia

1. Franco A. "Recurrent urinary tract infections". *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2005; 19 (6):861-873.

2. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. "Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to Escherichia coli and Proteus mirabilis". *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21:26–59.

3. Johnson DE, Lockatell CV, Russell RG, Hebel JR, Island MD, Stapleton A, Stamm WE, Warren JW. "Comparison of Escherichia coli strains recovered from human cystitis and pyelonephritis infections in transurethrally challenged mice". *Infect Immun* 1998; 66 (7):3059-65

4. Ronald A. "The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens". *The American Journal of Medicine* 2002; 113: 14-19.

5. Johnson JR. "Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection". *Infectious Disease Clinics of North America* 2003; 17:261-278.

6. Nicolle LE. "Urinary tract infection in long-term care facilities". *Infect. Control and Hospital Epidemiol* 2001; 22 (3):167-175.

7. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. "Increasing Antimicrobial Resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract Infections". *Annals of Internal Medicine* 2001; 135(1):41-50.

8. Lautenbach E, Fishman N, Bilker W, Castiglioni A, Metlay J, Edelstein P, Strom B. "Risck factors of fluorquinolones resistence in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections". *Archives of Internal Medicine* 2002; 162:2469-2477.

9. Hooton TM, Levy SB. "Antimicrobial Resistance: a plan of action for community practice". *American Family Physician* 2001; 63(6):1087-1096.

10. Mulvey MA. "Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli". *Cell Microbiol* 2002; 4:257-271.

11. Piatti G, Mannini A, Balistreri M, Schito AM. "Virulence facors in urinary Escherichia coli strains: phylogenetic background and quinolone and fluoroquinolone resistance". *J Clin Microbiol* 2008; 46: 480-487.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH: aspectos clínicos, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica

HIV-associated peripheral neuropathies: clinical presentation, differential diagnosis and treatment

/ A. C. Miranda[1] **/ D. P. Bento**[1] **/ L. Santos**[2] **/ C. Araújo**[1] **/ K. Mansinho**[1]

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
Hospital de Egas Moniz
[1] Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
[2] Serviço de Neurologia

Correspondência:

Ana Cláudia Miranda
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
Hospital de Egas Moniz
Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
Rua da Junqueira nº 126
1349-019 Lisboa

Telefone: 96 6443560
Fax: 21 0432365
e-mail: anacbcm@gmail.com

/ Resumo

A optimização dos esquemas anti-retrovíricos de elevada eficácia revolucionou a história natural de várias doenças oportunistas, conduzindo a uma redução da mortalidade e da morbilidade associadas à infecção por VIH.

A incidência das doenças do sistema nervoso central, relacionadas com a infecção por VIH, tem diminuído, mas este continua a ser um órgão preferencial da acção do vírus. Os distúrbios do sistema nervoso periférico (SNP) não apresentam a mesma tendência, reflexo não só do efeito citopático directo do vírus, como da neurotoxicidade de alguns anti-retrovíricos (ARV).

No sistema nervoso ocorre uma produção exuberante de mediadores inflamatórios, que perpetuam um estado de activação crónica e desregulação imunitária, conduzindo a duas entidades clínicas: a demência associada a VIH e a neuropatia periférica.

As doenças do SNP podem suceder em qualquer estádio da infecção e os diferentes tipos de neuropatias distinguem-se de acordo com: a clínica, a história terapêutica, a fase da infecção e o padrão electrofisiológico.

As neuropatias são a forma mais comum de disfunção do SNP, destacando-se a polineuropatia sensitiva distal e a neuropatia sensitiva tóxica secundária aos ARV.

O diagnóstico precoce da neuropatia periférica facilita o alívio sintomático, contrariando a degradação neurológica e o compromisso da qualidade de vida do doente.

/ Abstract

The introduction of HAART regimens permitted a significant reduction of HIV-infection associated morbidity and mortality. As a consequence, many opportunistic infections changed their natural history.

The nervous system is one preferential HIV target, functioning as a sanctuary of viral replication, where a continuous and aberrant inflammatory response, mediated by several chemokines, takes place dysregulating the immune response of the individual.

The incidence of central nervous system diseases has decreased but, at the same time, the disturbances of the peripheral nervous system show a tendency to rise.

This factor relates to the direct cytotoxic effect of HIV and to some antiretrovirals neurotoxicity.
Disturbances of peripheral nervous system can occur at any stage of HIV infection, but the most prevalent conditions are sensory neuropathies, namely, distal-sensory polyneuropathy and antiretroviral toxic neuropathy.
Their differential diagnosis is based on clinical aspects, medical history and electrophysiologic studies.
Early diagnosis promotes adequate treatment initiation and symptoms relive, avoiding neurologyc degradation and patient disability.

/ Introdução

O desenvolvimento e a introdução de novas classes de anti-retrovíricos (ARV), desde meados da década de 1990, permitiram a utilização de esquemas terapêuticos de elevada eficácia, com repercussões imediatas no controlo virológico e na recuperação imunológica do doente infectado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

As actuais estratégias terapêuticas revolucionaram a história natural de várias infecções e doenças oportunistas, conduzindo a uma redução significativa da mortalidade e da morbilidade associadas à infecção por VIH.

Apesar da incidência das doenças do sistema nervoso central relacionadas com a infecção por VIH ter diminuído, o sistema nervoso continua a ser um órgão alvo preferencial do vírus, funcionando como um dos santuários da infecção latente.

Consideram-se dois grupos de vírus VIH, de acordo com o tipo preferencial de células que são infectadas: os que apresentam tropismo pelos linfócitos T (*T-tropic*) e os que têm tropismo especial pelos macrófagos (*M-tropic*). O tipo de co-receptor celular é diferente para cada um dos grupos: CD4 e CXCR4 para os *T-tropic* e CCR5 para os *M-tropic*. O tipo de vírus que infecta predominantemente as células cerebrais é o que apresenta tropismo M, embora possa, também, infectar células que não exprimem receptores CD4, tais como os astrócitos [1].

O cérebro pode funcionar como santuário da replicação vírica, não só pela existência da barreira hemato-encefálica, que pode dificultar a penetração dos anti-retrovíricos, como pelo facto do vírus permanecer sequestrado nos macrófagos, células alvo da infecção no sistema nervoso central.

As células da micróglia e os macrófagos são capazes de conter e perpetuar a infecção, sem que ocorra activação celular, enquanto os astrócitos necessitam de estimulação das citocinas, para que suceda a replicação vírica e a produção de viriões.

O VIH penetra no sistema nervoso numa fase muito precoce da infecção, etapa provavelmente dependente da estimulação dos monócitos periféricos.

A infecção por VIH é responsável por um estado crónico de activação imunológica, que condiciona a estimulação e a desregulação dos macrófagos, células produtoras de citocinas que perpetuam a resposta inflamatória.

Um dos locais onde ocorre maior produção de mediadores inflamatórios é o sistema nervoso, quer central (SNC), quer periférico (SNP). No contexto da infecção por VIH, esta desregulação inflamatória está na génese de duas entidades clínicas distintas, a demência associada ao VIH e a neuropatia periférica sensitiva.

Contrariando a diminuição da incidência das doenças do SNC, as manifestações do SNP não apresentam a mesma tendência, reflexo não só do efeito citopático directo do vírus, como do potencial neurotóxico de alguns dos anti-retrovíricos prescritos [2].

/ Discussão

Doenças do sistema nervoso periférico associadas à infecção por VIH

As doenças do SNP associadas à infecção por VIH podem suceder em qualquer estádio da doença, sendo a manifestação mais comum a neuropatia sensitiva distal, presente em cerca de 36% dos doentes com critérios de SIDA (Síndroma de Imunodeficiência Humana Adquirida) [1].

Alguns doentes com neuropatia periférica não apresentam sinais ou sintomas, estimando-se que apenas 10-15% sejam sintomáticos.

As formas sintomáticas ocorrem mais frequentemente em estádios avançados da infecção, fases da doença em que 30-100% dos doentes apresentam algum grau de compromisso do sistema nervoso periférico[3].

Estão identificados alguns factores de risco para desenvolvimento de neuropatia periférica: idade superior a 40 anos, imunossupressão acentuada (células TCD4$^+$ <50/µl), ARN VIH plasmático elevado (>10.000 cp/ml), exposição a terapêutica anti-retrovírica e existência de outras co-morbilidades como, diabetes, défice de vitamina B12, infecção crónica pelo vírus da hepatite C, desnutrição, alcoolismo ou tratamento com fármacos neurotóxicos (ex. isoniazida, talidomida, vincristina) [1,4,5].

Os diferentes tipos de neuropatias periféricas, presentes no contexto da infecção por VIH, distinguem-se de acordo com: as manifestações clínicas e a história terapêutica, a fase da infecção VIH em que ocorrem os sintomas e os achados electrofisiológicos e laboratoriais concomitantes (Figura 3) [2].

Na tabela 1 estão enumeradas as principais formas clínicas de neuropatia periférica associadas à infecção por VIH.

TABELA 1 - TIPOS DE NEUROPATIAS PERIFÉRICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR VIH.

Tipos de neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH:
Neuropatias sensitivas
Polineuropatia simétrica sensitiva distal
Neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica
Polineuropatias inflamatórias
Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda
Polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica
Mononeuropatia Multiplex
Neuropatias associadas a infecções oportunistas
Polirradiculopatia Progressiva – Vírus Citomegálico (CMV)
Neuropatia associada à síndroma de linfomatose difusa infiltrativa
Infiltração por linfócitos TCD8$^+$

Neuropatias sensitivas

Polineuropatia simétrica sensitiva distal e Neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica

As neuropatias sensitivas são a forma mais comum de disfunção do SNP, presentes em mais de um terço dos doentes infectados por VIH, em particular, naqueles que se encontram em estádios de imunossupressão grave.

O grupo das neuropatias sensitivas engloba duas entidades principais, a polineuropatia simétrica sensitiva distal e a neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica.

Do ponto de vista clínico, ambas as situações manifestam-se com disestesias e parestesias de distribuição ascendente e simétrica.

O compromisso motor é, geralmente, uma manifestação tardia da doença, sendo a disfunção dos músculos intrínsecos profundos dos pés o sinal mais precoce denunciador do envolvimento motor.

O doente refere dor à palpação da região plantar, sensação de dormência e queimadura nos pés, com agravamento durante a noite ou após o caminhar, condicionando instabilidade da marcha (marcha antálgica). O exame neurológico revela reflexos aquilianos ausentes ou diminuídos.

Os achados laboratoriais, assim como, a análise citoquímica do líquor não revelam alterações em particular.

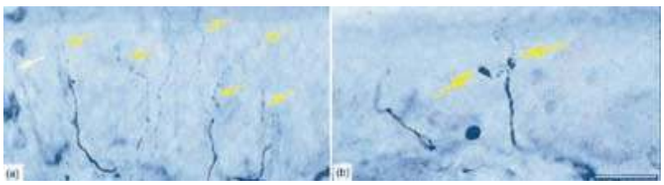
O estudo electrofisiológico é compatível com um padrão de neuropatia axonal.

A biópsia cutânea pode ser um instrumento diagnóstico útil, revelando a degeneração das fibras sensitivas de menor diâmetro da epiderme (mielinizadas ou não), com poucos sinais de regeneração e infiltrado inflamatório (Figura 1) [5,6].

O diagnóstico diferencial entre as duas formas de neuropatia sensitiva baseia-se na evolução dos défices sensitivos e na história prévia da terapêutica anti-retrovírica.

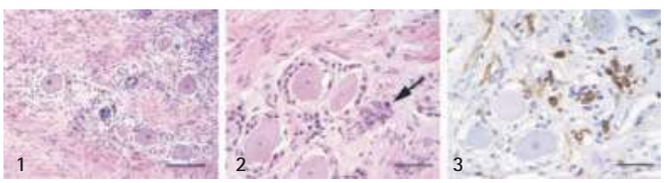
A polineuropatia simétrica sensitiva distal ocorre em estádios mais avançados da infecção por VIH e apresenta uma evolução indolente, enquanto a neuropatia sensitiva tóxica, secundária à terapêutica anti-retrovírica, tem uma evolução mais rápida, com instalação dos défices sensitivos entre a primeira semana e os 6 meses após a prescrição da terapêutica [7]. Do ponto de vista clínico e histológico, não se diferencia da polineuropatia simétrica sensitiva distal e a sua ocorrência é facilitada em doentes com compromisso sensitivo prévio.

Os mecanismos patogénicos subjacentes a cada uma das situações apresentam em comum a degeneração axonal distal das fibras sensitivas nociceptivas da epiderme e



Adaptado de: AIDS.2002;16(16):2105-17. Lippincott Williams & Wilkins
http://www.medscape.com/viewarticle/445189

Figura 1
(a) Biópsia cutânea de um indivíduo saudável (controlo)
(b) Biópsia cutânea de doente infectado por VIH, com polineuropatia distal sensitiva
– diminuição da densidade das fibras sensitivas de menor diâmetro, ao nível da epiderme
– edema das fibras nervosas



Adaptado de: AIDS.2002;16(16):2105-17. Lippincott Williams & Wilkins
http://www.medscape.com/viewarticle/445189

Figura 2
1 – Raízes dos gânglios dorsais (RGD) com neurónios sensitivos aumentados e infiltrado inflamatório.
2 – Aspecto de perda neuronal, nódulo de *Nageotte* (seta) e infiltrado inflamatório.
3 – Infiltração e activação macrofágica (coloração por técnica de imunohistoquímica, com marcação de anticorpos anti-CD68).
Escala: barras correspondem a 50µm.

das raízes dos gânglios dorsais (RGD), manifestando-se através de um padrão definido como "*dying back*", um processo de morte neuronal retrógrada. As fibras nocicetivas térmicas, álgicas e vibratórias são as mais atingidas, permanecendo preservada a sensibilidade propriocetiva [1,7].

O VIH exerce efeito citopático directo nas células dos nervos periféricos e das RGD, através da ligação da glicoproteína de superfície gp120 ao co-receptor celular CXCR4. A interacção entre o vírus e a célula nervosa induz a infiltração local por linfócitos e macrófagos, os quais libertam citocinas indutoras da apoptose neuronal (IL-6, IL-1, IFN-γ e óxido nítrico). Por sua vez a libertação de TNF-α (Factor de Necrose Tumoral - alfa) secundária à estimulação das células de *Schwann* é, também, um mediador no processo de morte e degeneração axonal distal, que se regista a nível das fibras sensitivas da epiderme [1,2].

O extenso infiltrado inflamatório celular, constituído por linfócitos e macrófagos activados e aglomerados de células satélites, forma os nódulos de *Nageotte* (Figura 2). A quantidade de macrófagos activados existentes correlaciona-se com a expressão sintomática da doença.

A inflamação multifocal mediada pela libertação contínua de citocinas pró-inflamatórias, pela alteração da permeabilidade dos canais de Na^{+}/Ca^{++}, que promove um estado de hiperexcitabilidade da membrana, e pelo efeito citopático directo do VIH através da libertação de substância P, são alguns dos mecanismos fisiopatológicos da dor.

A neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica resulta da toxicidade mitocondrial associada a alguns nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR) e das alterações metabólicas resultantes da utilização dos inibidores da protease (IP).

Alguns NITR interferem com a actividade da polimerase γ, enzima fundamental para a síntese de ADN mitocondrial, desregulando o metabolismo oxidativo da mitocondria e interferindo com a produção da energia celular.

A disfunção do metabolismo mitocondrial, com o consequente aumento dos níveis de ácido láctico, interfere com a metabolização de ADNmt e diminuiu a produção de factores neurotróficos, como o Factor de Crescimento Neural (FCN), e de acetil-L-carnitina, substratos importantes que regulam a função dos nervos periféricos[1,8,9,10].

Os fármacos com maior toxicidade mitocondrial são alguns dos análogos da timidina e da citosina, em particular, estavudina (d4T), didanosina (ddI) e zalcitabina (ddC), este último apresentando o maior potencial neurotóxico [2,3,11]. Outros NITR como lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC) e tenofovir (TDF) apresentam menor potencial ou ausência de toxicidade e não parecem associar-se a neuropatia periférica tóxica.

A zidovudina (AZT), embora análogo da timidina, tem maior actividade a nível das mitocondrias das células do músculo, do cérebro e do fígado, pelo que não se relaciona com o desenvolvimento de neuropatia.

Cerca de 36% dos doentes sob tratamento anti-retrovírico com NITR desenvolvem sinais de neuropatia periférica, embora a maioria se apresente de forma subclínica [12].

O genoma mitocondrial apresenta vários polimorfismos alguns dos quais e, especificamente, o haptotipo T, presente em cerca de 10-15% da população europeia, parecem ser mais susceptível aos efeitos tóxicos dos anti-retrovíricos [13,14].

A neuropatia periférica associada à administração de IPs resulta da disfunção mitocondrial secundária à síndroma metabólica.

A síndroma metabólica engloba, para além das alterações da redistribuição da gordura corporal (síndroma da lipodistrofia) vários distúrbios, em particular, a hiperlactacidemia, a desregulação do metabolismo lipídico, a esteatose hepática e a resistência periférica à acção da insulina.

Os sintomas associados à toxicidade metabólica são inespecíficos, como náuseas, vómitos, distensão e dor abdominal, miopatia, pancreatite ou neuropatia periférica.

Polineuropatias inflamatórias

Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda e Polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica

As polineuropatias inflamatórias podem ocorrer tanto na fase aguda como na fase crónica da infecção por VIH.

O mecanismo patogénico resulta de uma resposta inflamatória auto-imune enérgica, com infiltração por macrófagos e linfócitos $TCD8^+$, que originam um processo de desmielinização das fibras nervosas.

Geralmente, a polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda ocorre durante o período de seroconversão por VIH (ou por outros vírus) e cursa com uma apresentação semelhante à da síndroma de *Guillan-Barré* [5].

A polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica desenvolve-se durante a infecção crónica por VIH e, habitualmente, tem pior prognóstico, inerente ao grau de imunossupressão subjacente.

Em ambas as formas, predominam os défices neurológicos motores, com fraqueza muscular nos membros inferiores e arreflexia generalizada, sem compromisso sensitivo objectivável.

Do ponto de vista laboratorial não existem alterações específicas, embora o perfil citoquímico do líquor revele um aumento ligeiro da proteinorraquia e pleocitose mononuclear (>50/mm^3) [3].

O estudo electrofisiológico revela lentificação da velocidade e bloqueios da condução com aumento dos tempos de latência, aspectos sugestivos de neuropatia desmielinizante.

O tratamento dependerá da fase da doença e da sua gravidade clínica. Doses elevadas de imunoglobulina humana por via endovenosa ou plasmaferése podem ser úteis no controlo da resposta inflamatória, em particular, nas fases agudas da infecção vírica [3].

Na fase crónica da infecção por VIH, a instituição de terapêutica anti-retrovírica combinada e o controlo da replicação vírica limitam a resposta inflamatória e diminuem a intensidade dos sintomas.

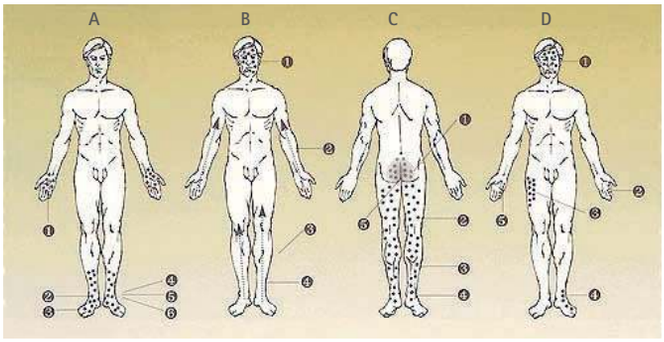
Mononeuropatia *Multiplex*

A mononeuropatia *multiplex* é uma forma de neuropatia multifocal, assimétrica, com envolvimento das fibras motoras e sensitivas.

Pode ocorrer durante a infecção aguda por VIH ou em estádios mais tardios da doença.

Admite-se que a resposta imunológica e inflamatória, associada a fenómenos de vasculite necrotisante sejam os factores patogénicos responsáveis pelas lesões multifocais.

A instalação da mononeuropatia *multiplex* durante a fase crónica da infecção por VIH resulta, na maioria das vezes, da infecção simultânea com agentes oportunistas, nomeadamente, vírus citomegálico (CMV) e vírus varicela zoster (VZ).



Adaptado de: NeuroAids.1999 March;2(3).
http://www.aidsscience_org-neuroaids-zones-articles

Figura 3
Diagnóstico diferencial entre as formas mais comuns de neuropatia periférica associadas à infecção por VIH.

Figura A – Polineuropatia simétrica sensitiva distal	**Figura B – Polineuropatia inflamatória desmielinizante**	**Figura C – Polirradiculopatia progressiva**	**Figura D – Mononeuropatia *multiplex***
1-Hiperestesia	1-Paralisia facial	1-Dor em distribuição de "sela"	1-Envolvimento dos nervos cranianos
2-Força muscular mantida	2-Fraqueza muscular ascendente	2-Paraparésia flácida	2-Envolvimento do nervo mediano
3-Dor e parestesias	3-Arreflexia generalizada	3-Compromisso sensitivo moderado	3-Meralgia parestésica
4-Reflexos diminuídos	4-Compromisso sensitivo ligeiro	4-Arreflexia	4-Envolvimento do nervo peroneal
5-Diminuição da resposta sensitiva (temperatura e picada); aumento dos limiares da sensibilidade vibratória		5-Disfunção de esfíncteres	5-Envolvimento do nervo cubital
6-Disestesia táctil			

Em fases mais avançadas de imunossupressão ($TCD4^+$ <50 cél/µl) o prognóstico é reservado, muitas das vezes, associado a formas de doença disseminada por CMV.

A avaliação do líquido cefaloraquidiano revela pleocitose mononuclear e hiperproteinorráquia ligeira a moderada.

O electromiograma demonstra diminuição da amplitude dos potenciais de acção motores e sensitivos e redução da velocidade de condução.

Neuropatias associadas a infecções oportunistas

Polirradiculopatia Progressiva – Vírus Citomegálico

A polirradiculopatia progressiva é uma condição que se desenvolve em estádios avançados da infecção por VIH, com imunodepressão grave e secundária à doença disseminada por CMV.

A evolução é aguda ou sub-aguda e a lombalgia com irradiação bilateral aos membros inferiores pode ser o sintoma inicial. O doente desenvolve uma síndroma de cauda equina, anestesia "em sela" e incontinência urinária. Os défices motores são assimétricos e caracterizam-se por fraqueza muscular dos membros inferiores, evoluindo para paraplegia flácida.

O CMV é o agente mais frequentemente implicado, embora outras doenças oportunistas devam fazer parte do diagnóstico diferencial, em particular, a aracnoidite tuberculosa, a sífilis e a polirradiculopatia linfomatosa [3].

O diagnóstico da infecção por CMV baseia-se na quantificação da antigenemia no sangue periférico e da sua determinação por PCR (*Polimerase Chain Reaction*) no líquor.

O líquido cefalo-raquidiano revela pleocitose, com predomínio polimorfonuclerar, hipoglicorráquia e hiperproteinorráquia.

A evidência de perda axonal nas raízes lombosagradas e a existência de potenciais de desnervação nos músculos dos membros inferiores são os aspectos principais do estudo electrofisiológico.

Do ponto de vista histológico existe marcada inflamação e necrose das raízes anteriores e dorsais, congestão vascular, edema, infiltrados polimorfonucleares e mononucleares.

A administração de ganciclovir (5 mg/kg ev *bid*) é a escolha terapêutica preferencial, sendo o forcarnet ou o cidofovir fármacos alternativos, a considerar em caso de intolerância ou resistência ao tratamento.

/ Perspectivas terapêuticas

Embora esteja demonstrada a acção de alguns fármacos, como a gabapentina, no alívio sintomático de outras formas mais comuns de neuropatias, como aquelas associadas à diabetes, aos défices vitamínicos ou à lesão pós-herpética, o efeito destes na neuropatia associada a VIH tem sido marginal [15].

A abordagem terapêutica das neuropatias periféricas associadas à infecção por VIH baseia-se no alívio sintomático, no controlo da resposta inflamatória e imunológica, sendo, por vezes, difícil reverter os danos neurológicos instalados [16].

Em caso de neuropatia sensitiva tóxica secundária à terapêutica anti-retrovírica, um dos aspectos a contemplar é a substituição dos fármacos com potencial neurotóxico por outros com melhor perfil de segurança e, em casos extremos, a suspensão temporária da TARV.

A analgesia correcta constitui a primeira etapa no controlo e alívio dos sintomas, tentando minimizar a interferência na qualidade de vida do doente. A escalada analgésica inicia-se com a administração sequencial de paracetamol, AINEs e derivados dos opióides, potenciados por agentes tópicos como a lidocaína [17]. Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) ou os anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína) são classes utilizadas no controlo da dor neuropática, mas são responsáveis por efeitos secundários indesejáveis e por interacções farmacológicas com alguns ARV (inibidores da protease) metabolizados pelo sistema do citocromo p450 [3].



O desenvolvimento de alguns fármacos com potencial regenerativo, como a acetil-L-carnitina, mostra-se promissor mas ainda distante. A acetil-L-carnitina tem demonstrado eficácia na capacidade de regeneração axonal e na recuperação da densidade das fibras nervosas da derme. Apresenta um perfil de segurança favorável e é bem tolerado, promovendo o alívio sintomático da dor na neuropatia distal, no entanto, sem capacidade de recuperar as alterações electrofisiológicas [17,18].

O investimento futuro no desenvolvimento de outras moléculas, como o factor de crescimento neural recombinante perspectiva novas opções terapêuticas[1,19].

/ Considerações finais

O sistema nervoso é alvo frequente da infecção por VIH, resultado quer do efeito directo do vírus, quer da imunossupressão subsequente, que favorece o desenvolvimento de doenças oportunistas.

A terapêutica anti-retrovírica promove o controlo virológico e a recuperação imunológica do doente infectado, resultando numa redução significativa da morbilidade e da mortalidade associadas à infecção por VIH.

A maior eficácia da terapêutica anti-retrovírica modificou o espectro das doenças do sistema nervoso associadas à infecção por VIH, mas ao mesmo tempo, facilitou o desenvolvimento de toxicidades farmacológicas com expressão neurológica.

A incidência das doenças do sistema nervoso central tem diminuído de forma expressiva, contrariando a tendência para o aumento dos distúrbios do sistema nervoso periférico.

As neuropatias são as causas mais frequentes de patologia do sistema nervoso periférico, sendo a polineuropatia simétrica sensitiva distal a forma de apresentação mais comum, atingindo cerca de 10% do total de doentes infectados.

O seu diagnóstico precoce é fundamental na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos doentes e adequar as estratégias terapêuticas disponíveis.

A neuropatia sensitiva distal secundária à toxicidade de alguns anti-retrovíricos resulta da disfunção mitocondrial induzida pela inibição da polimerase γ. No entanto, os NITR mais recentes e as novas classes de ARV não evidenciam sinais de toxicidade a nível do sistema nervoso periférico.

Não só a infecção por VIH, mas uma vasta diversidade de microrganismos, podem favorecer o desenvolvimento de doenças oportunistas e causar défices neurológicos debilitantes e incapacitantes. O diagnóstico atempado de cada uma das causas de neuropatia periférica permite a introdução precoce de terapêutica, evitando a degradação neurológica e a perda da autonomia do doente.

/ Bibliografia

1. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. *Neurological complications of HIV Infection.* The Lancet. 2005 September; *4*:543-55.

2. Cornblath DR, Hoke A. *Recent Advances in HIV neuropathy.* Current Opinion in Neurology.2006;*19*:446-50.

3. Pettersen JA, Jones G, Worthington C, Krentz HB, Keppler OT, Hoke A, Gill MJ, Power C. *Sensory Neuropathy in Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients: Protease Inhibitor-Mediated Neurotoxicity.* Annals of Neurology.2006;*59*:816-24.

4. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: Insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. Blackwell Synergy – Journal of Peripheral Nervous System.2001 March;*6*(1):21-27.

Available from:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1529-8027.2001.006001021.x

5. Simpson DM. *Selected peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy.* Journal of Neurovirology. 2002;*8*(suppl 2):33-41.

6. Keswania SC, Pardoa CA, Cherry CL, Hokea A, McArthur JC. *HIV-Associated Sensory Neuropathies.* AIDS.2002;*16*(16):2105-2117.

Available from:

http://www.medscape.com/viewarticle/445189

7. Montaner JSG, Côté HCF, Harris M, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV. *Nucleoside-Related Mitochondrial Toxicity among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: Insights from the Evaluation of Venous Lactic Acid and Peripheral Blood Mitochondrial DNA.* Clinical Infectious Diseases. 2004;*38*(suppl 2):S73-9.

8. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, Trinchieri V, Tzantzoglou S, Santini G, Longo A, De Simone C. *Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues.* AIDS 1997;*11*:185-90

9. Hart AM, Wilson ADH, Montovani C, Smith C, Johnson M, Terenghi G, Youle M. *Acetyl-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy.* AIDS 2004;*18*:1549-60.

10. Reliquet V, Mussini JM, Chennebault JM, Lafeuillade A, Raffi F. *Peripheral neuropathy during stavudine-didanosine antiretroviral therapy.* Blackwell Synergy – HIV Medicine.2001 April;*2*(2):92-6.

Available from:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1468-1293.2001.00066.x

11. Skopelitis EE, Kokotis PI, Kontos AN, Panayiotakopoulos GD, Konstantinou K, Kordossis T, Karandeas N. *Distal sensory polyneuropathy in HIV-positive patients in the HAART era: an entity underestimated by clinical examination.* International Journal of STD & AIDS. 2006;*17*:467-72.

12. Hulgan T, Haas DW, Haines JL, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Kallianpur AR, Summar M, Canter JA. *Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study.* AIDS. 2005;*19*:1341-9.

13. Canter JA, Haas DW, Kallianpur AR, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Murdock DG, Hulgan T. *The mitochondrial pharmacogenomics of haplogroup T: MTND2*LHON4917G and antiretroviral therapy-associated peripheral neuropathy.* The Pharmacogenomics Journal. 2008;*8*:71-7.

14. Hahn K, Arendt G, Braun JS, J Von Giesen H, Husstedt IW, Maschke M, Straube E, Schielke E – german Neuro-AIDS Working Group. *A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies.* Journal of Neurology. 2004;*251*:1260-6.

15. Brew BJ, Tomlinson SE. *HIV neuropathy: time for new therapies.* Drug Discovery today: Disease Models. 2004;*1*(2):171-6.

16. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell C, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. *Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms and Treatment Recommendations.* Archives of Neurology. 2003 November;*60*:1524-34.

17. Osio M, Muscia F, Zampini L, Nascimbene C, Mailland E, Cargnel A, Mariani C. *Acetyl-l-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study.* Journal of the Peripheral Nervous System. 2006;*11*:72-6.

18. Ownby KK, Dune LS. *The Processes by Which Persons with HIV-Related Peripheral Neuropathy Manage Their Symptoms: A Qualitative Study.* Journal of Pain and Symptom Management. 2007 July 1;*34*:48-59.

19. Verma, A. *Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies.* Blackwell Synergy – Journal of Peripheral Nervous System.2001 March;*6*(1):8-13.

Available from:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1529-8027.2001.006001008.x

20. Wulff EA, Simpson DM. HIV-associated Peripheral Nervous System Complications. NeuroAids.1999 March;2(3).

Available from:

http://www.aidsscience_org-neuroaids-zones-articles

21. Estanislao LB, Morgello S, Simpson DM. *Peripheral neuropathies associated with HIV and hepatitis C co-infection: a review.* AIDS 2005;*19*(suppl 3):S135-S139.

22. Hahn K, Robinson B, Anderson C, Li W, Pardo CA, Morgello S, Simpson D, Nath A. *Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons and axons.* Experimental Neurology. 2008;*210*:30-40.

23. Kokotis P, Schmelz M, Skopelitis EE, Kordossis T, Karandreas N. *Differential sensitivity of thick and thin fibers to HIV and therapy-induced neuropathy.* Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2007;*136*:90-6.

24. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD, Brooks JT – HIV Outpatients Study (HOPS) Investigators. *Initiation of Antiretroviral Therapy at CD4 Cell Counts ≥350 Cells/mm³ Does Not Increase Incidence of Risk of Peripheral Neuropathy, Anemia or Renal insufficiency.* Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2008 January 1;*47*(1):27-35.

25. Morgello S, Estanislao L, Simpson DM, Geraci A, DiRocco A, Gerits P, Ryan E, Yakoushina T, Khan S, Mahboob R, Naseer M, Dorfman D, Sharp V – Manhattan HIV Brain Bank. *HIV-Associated Distal Sensory Polyneuropathy in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Archives of Neurology.* 2004 April;*61*:546-51.

26. Paice JA, Shott S, Oldenburg FP, Zeller J, Swanson B. *Efficacy of a vibratory stimulus for the relief of HIV-associated neuropathic pain.* Pain.2000;*84*:291-6.

27. Peltier AC, Russell JW. *Recent advances in drug-induced neuropathies.* Current Opinion in Neurology. 2002;*15*:633-8.

28. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. *Peripheral Nerve Function in HIV Infection – Clinical, Electrophysiologic and Laboratory Findings.* Archives of Neurology.1999;*56*:84-9.

29. Zhu Y, Antony JM, Martinez JA, Glerum DM, Brussee V, Hoke A, Zochodne D, Power C. *Didanosine causes sensory neuropathy in an HIV/AIDS animal model: impaired mitochondrial and neurotrophic factor gene expression.* Brain 2007;*130*:2011-23.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Celulite da Região Orbitária na criança

Cellulitis in the Orbital region in children

/ **Joana Ramos Pereira**[1]
/ **Cristina Baptista**[2]

[1] Interna Complementar de Pediatria, Serviço de Pediatria do Hospital São Teotónio, E.P.E.
[2] Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria do Hospital São Teotónio, E.P.E.

Correspondência:
Joana Ramos Pereira
Serviço de Pediatria do Hospital São Teotónio, E.P.E
Av. Rei D. Duarte
3504-509 Viseu
Telefone: 232420500
Fax: 232420538
e-mail: jramospereira@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A celulite da região orbitária é uma patologia relativamente comum e potencialmente grave nas crianças.

Objectivos: A presente casuística tem como objectivo a revisão da epidemiologia, etilogia e modo de actuação dos casos de celulite da região orbitária.

Métodos: Os autores realizam uma revisão retrospectiva dos processos clínicos das crianças internadas no Serviço de Pediatria do Hospital de Viseu, EPE. com o diagnóstico de celulite periorbitária ou orbitária, entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2006.

Resultados: Das 55 crianças internadas, 51 apresentavam celulite periorbitária (CPO) e 4 com celulite orbitária (CO). A incidência de CPO foi maior em crianças com menos 3 anos de idade e a CO foi mais frequente em crianças com mais de 6 anos de idade. A sinusite foi a causa mais comum de CO. A maioria das crianças iniciou antibioticoterapia nas primeiras 24 horas de evolução da doença. Os casos de CO, embora mais raros do que os de CPO, apresentaram mais complicações. Não se verificou nenhum óbito.

Conclusões: O diagnóstico precoce e tratamento adequado da celulite da região orbitária são fundamentais para evitar complicações graves e potencialmente fatais.

Palavras-chave: Celulite periorbitária, celulite orbitária, criança.

/ Abstract

Introduction: Cellulitis in the orbital region is a relatively common and potentially serious disease in children.

Purposes: The purpose of this study was to review the epidemiology, etiology and the management of periorbital and orbital cellulitis.

Methodology: The authors performed a retrospective review of cases admitted at Pediatric's Department of Hospital São Teotónio, EPE with periorbital or orbital cellulitis diagnosis, between January 2000 and December of 2006.

Results: Of the 55 children admitted, 51 present with periorbital cellulitis and 4 with orbital cellulitis. The incidence of periorbital cellulitis was highest in children under 3 years of age and of orbital cellulitis was more frequent in children with more than

6 years. Sinusitis was the dominant cause in orbital cellulitis cases. Most of the children start antibiotic therapy in the first 24 hours of disease. Orbital cellulitis cases were less frequent than periorbital cellulitis, but the complication rate was higher. Deaths had not been verified.
Conclusions: *The prompt diagnosis and appropriate treatment of orbital cellulitis are important to avoid potential serious and life threatening complications.*

Key-words: *periorbital cellulitis, orbital cellulitis, children.*

/ Introdução

A celulite da região orbitária é uma entidade relativamente frequente em Pediatria. Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento significativo da sua incidência e das suas complicações[1-3].

A celulite da região orbitária classifica-se em:

Celulite periorbitária (CPO) – se a infecção/inflamação se localiza anteriormente ao septo orbitário, ou seja, nas camadas superficiais da pálpebra.

Celulite orbitária (CO) – se a infecção/inflamação é posterior ao septo orbitário.

O septo orbitário é a parte periférica da camada fibroelástica da pálpebra, constituída pela reflexão do periósteo das paredes ósseas da órbita[2-8].

A CPO é a forma de apresentação mais frequente. Habitualmente surge em crianças com idade inferior a três anos e na sequência de infecções respiratórias superiores, conjuntivites ou traumatismos. A sinusite é responsável por 13-27% dos casos. A disseminação hematogénea, embora rara, é outra das causas de CPO[1,2,4,7].

A CO é, na grande maioria dos casos (75-90%) secundária a uma sinusite e, por isso, ocorre sobretudo em crianças com idade superior a seis anos[1,2,4-7]. A infecção é facilitada pela fina espessura da parede óssea da órbita, especificamente a lâmina papirácea do etmoide e pela profusa anastomose venosa avalvulada entre os seios perinasais e a órbita[1,2,6,7].

Os seios etmoidais e maxilares são permeáveis desde o nascimento, os seios frontais são-no por volta dos 11-12 anos e os esfenoidais durante a adolescência[2].

A celulite da região orbitária caracteriza-se pela presença de edema/eritema palpebral. A CO também está associada à oftalmoplegia, dor ocular, diplopia, proptose e quemose[1,2,4,7].

Embora seja mais rara que a CPO, as suas complicações são mais frequentes e graves podendo conduzir à cegueira e morte[1,9].

A etiologia da celulite varia com a porta de entrada. Na CPO associada a infecções respiratórias superiores o *S. pneumoniae* é o microorganismo responsável; na era pré-vacinação contra o *H. influenzae tipo b*, este era também um agente frequente. Quando a causa da CPO é um traumatismo cutâneo, as bactérias implicadas são o *S. aureus* e o *S. pyogenes*. Na CO também são comuns os anaeróbios e *Moraxella catarrhalis*[1-7,9-11].

O presente trabalho tem por objectivo rever a epidemiologia, etiologia e abordagem terapêutica dos casos de celulite da região da órbita, das crianças internadas no nosso hospital.

/ Material e Métodos

No Serviço de Pediatria do Hospital S. Teotónio de Viseu são admitidas crianças até aos 18 anos de idade.

Efectuámos o estudo retrospectivo dos processos clínicos referentes a crianças internadas com o diagnóstico de celulite da região orbitária, no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2006.

Na revisão dos processos clínicos foram analisados os seguintes parâmetros: sexo, idade, distribuição anual e mensal, clínica de apresentação, causa, localização, intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, exames auxiliares de diagnóstico, terapêutica prévia e instituída, duração do internamento, complicações e evolução.

O diagnóstico de CO foi baseado em critérios clínicos sugestivos e/ou na presença de lesões posteriores ao septo orbitário, visualizadas na tomografia axial computorizada (TAC). Os restantes casos foram incluídos no grupo das CPO.

Foi considerado leucocitose a presença de leucócitos superior a $15x10^9$/L e proteína C reactiva positiva se esta foi superior a 5 mg/dL.

/ Resultados

Neste período de seis anos, foram internadas 55 crianças com o diagnóstico de celulite da região orbitária, 51 com CPO e 4 com CO, correspondendo a 1,2% do total de internamentos no Serviço de Pediatria do Hospital S. Teotónio de Viseu. Nestes anos o número de internamentos manteve-se regular, com excepção do ano de 2003 onde foi internada apenas uma criança. A distribuição por sexos revelou um discreto predomínio de crianças do sexo masculino (58%).

Em relação à idade, a maioria dos casos de CPO ocorreu na faixa etária abaixo dos três anos e 75% das crianças com CO tinham mais de seis anos de idade (Gráfico 1).

Quanto à distribuição sazonal, não houve predomínio por qualquer estação do ano.

Todas as crianças apresentaram edema e rubor periorbitário, 31(57%) crianças manifestaram febre e três crianças tinham proptose.

Quanto à localização, 95% das celulites da região orbitária eram unilaterais e destas, 60% localizavam-se na região orbitária esquerda.

Em dois terços dos casos, o tempo decorrido entre o início do quadro e a instituição da terapêutica foi inferior a 24 horas.

A conjuntivite e os traumatismos foram as causas mais frequentes de CPO, tendo ocorrido em 14,5% dos casos, respectivamente. Em 15 crianças não foi possível esclarecer a etiologia. Na CO, 75% dos casos tiveram origem em sinusite (Quadro I).

O estudo analítico – hemograma e proteína C reactiva – foi realizado em metade das crianças e destas, 62% apresentavam leucocitose e PCR elevada.

A hemocultura foi efectuada em 20 crianças e somente numa delas foi possível identificar um *S. pneumoniae*. Numa criança foi realizado o exame bacteriológico do exsudado do empiema subdural, identificando-se anaeróbios.

A radiografia dos seios perinasais foi realizada em oito crianças (15%) revelando sinusite em duas delas.

Das 8 tomografias axiais computorizadas, três revelaram sinusite, uma abcesso periósteo, uma sinusite e abcesso periósteo e outra mostrou além de pansinusite, abcesso da órbita e empiema subdural.

Antes do internamento, 43% das crianças com celulite da região da órbita tinham iniciado terapêutica com antibiótico por via oral, 17% aplicaram antibiótico tópico, 7% antihistamínico e 2% corticoides tópicos.

Todas as crianças durante o internamento fizeram terapêutica por via parentérica. Em 89% dos casos o antibiótico utilizado foi uma cefalosporina de 2.ª geração – cefuroxime.

Em cinco casos houve necessidade de alterar ou associar a terapêutica inicial. Os antibióticos utilizados foram: vancomicina, ceftriaxone, doxicilina, metronidazol.

Após a alta, foram medicados com antibiótico oral até completar 2 a 4 semanas.

Nas crianças com CPO só um (2%), apresentou um abcesso palpebral com necessidade de drenagem cirúrgica.

Das quatro crianças com CO, três (75%) apresentaram complicações – duas evoluiram para abcesso periósteo e uma para abcesso da órbita e empiema subdural, que necessitou de intervenção neurocirúrgica (craniotomia frontal direita com remoção do empiema subdural inter-hemisférico). Nenhuma criança ficou com sequelas nem se registou nenhum óbito.



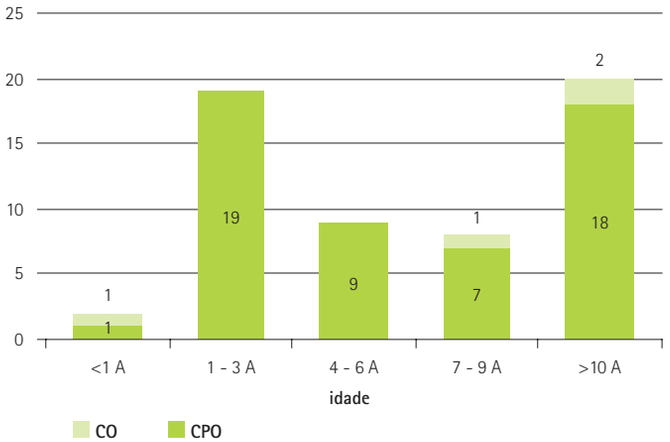


Gráfico 1 — Distribuição por grupo etário (n=55).

QUADRO I — FREQUÊNCIA RELATIVA DA PORTA DE ENTRADA (N=55).

Porta de entrada	Percentagem
Causa desconhecida	27,0%
Conjuntivite	14,5%
Traumatismo	14,5%
Picada insecto	13,0%
Sinusite	9,0%
Infecções dentárias	5,5%
Lesão periorbital infectada	5,5%
Escara/ Febre escaronodular	4,0%
Varicela	4,0%
Otite/Infecção respiratória superior	4,0%

/ Discussão

Tal como outros autores, na nossa série, os casos de CO representaram uma pequena parte dos internamentos por celulite da região orbitária (7%)[4].

A distribuição anual e sazonal não foi concordante com a referenciada por outros autores[1-5].

A distribuição por sexo e idade é sobreponível à referida na literatura, predomínio do sexo masculino e crianças com idade igual ou inferior a três anos na CPO e superior a seis anos na CO[1,2,3,5,8]. Os rapazes estão mais predispostos a doenças infecciosas; a CPO está associada a infecções respiratórias superiores, comuns nas crianças com três anos ou menos; a CO está associada a sinusite que é mais frequente nas crianças com mais de seis anos.

A presença de edema e rubor periorbitário são essenciais para o diagnóstico de infecção da região orbitária e como tal foram a forma de apresentação clínica mais frequente.

Assim, como noutras casuísticas, a maioria das celulites foram unilaterais, predominando à esquerda[1,2,4,5,8].

O diagnóstico de celulite da região orbitária habitualmente não apresenta dificuldade. À semelhança de outros estudos, também no nosso, a grande maioria dos casos foi diagnosticada nas primeiras 24 horas do início da sintomatologia[4].

Na CPO os traumatismos e as conjuntivites são causas referenciadas na literatura, assim como as infecções respiratórias superiores[4,8]. No nosso estudo, estas representaram uma pequena percentagem. Talvez isto se deva à falta de informação nos processos clínicos, justificando assim o facto de em 15 casos não ter sido referenciada a causa. Como era de esperar, a sinusite foi a causa principal de CO.

Apenas 50% das crianças foram submetidas a estudos analíticos. Por um lado, o hemograma e a PCR dão-nos uma ideia grosseira da gravidade do processo e, por outro, o diagnóstico de celulite da região orbitária é eminentemente clínico.

A identificação do microorganismo foi possível em 5% dos casos em que foi solicitada. Este índice baixo de isolamento do agente é referenciado na literatura[2-5].

A TAC cranioencefálica, da órbita e dos seios perinasais, está indicada quando há sinais clínicos a sugerir CO, suspeita de corpo estranho intraorbitário e sempre que a evolução clínica não é favorável. No nosso estudo, 75% das TAC efectuadas apresentaram alterações.

A grande maioria das crianças fez terapêutica com uma cefalosporina de segunda geração, com boa resposta clínica, havendo necessidade de alterar a medicação em 10% das crianças.

Todas elas completaram um esquema terapêutico de 2 a 4 semanas, como está preconizado na literatura[1,2,4,5].

As complicações foram mais frequentes e graves nas CO (75% CO *vs* 2% CPO) semelhante a outros estudos[1,2,4].

A CPO é uma patologia frequente em idade pediátrica, geralmente com evolução favorável o que é demonstrada pela reduzida taxa de complicações. No entanto, não deve ser subestimada, pois pode conduzir a lesões irreversíveis.

Perante uma criança com sinais inflamatórios periorbitários, é importante avaliar a existência de sinais clínicos suspeitos do envolvimento pós-septal, uma vez que estes condicionam a abordagem diagnóstica, terapêutica e o prognóstico.

/ Bibliografia

1. Madalena C, Costa M, Oliva T, Guedes M, Monteiro T. "Celulite da região orbitária". *Saúde Infantil*. 1998;20(3):33-41.

2. Fernandes A, Marques JG. "Celulite da órbita na criança". *Acta Pediatr Port*. 1997;28(4):325-30.

3. Ferran LR, Vallhonrat RP, Youssef WF, Aristazábal JLR, Cubells CL, Fernández JP. "Celulitis orbitaria y periorbitaria – revisión de 107 casos". *An Esp Pediatr*. 2000;53(6):567-72.

4. Cardoso R, Barros MF, Santos D. "Celulite da região orbitária, revisão de 71 casos". *Acta Pediatr Port*. 2007;38(5):179-82.

5. Pedrosa C, Marques E. "Celulite da região orbitária – estudo retrospectivo de 43 casos". *Acta Pediatr Port*. 2003;34(1):9-12.

6. Durán Giménez Rico MC, Boto de Los Bueis A, Alberto MJ, González Iglesias MJ, Gabarrón Hermosilla MI, Abelairas Gómez J. "Celulitis preseptal y orbitaria en la infancia: respuesta a antibioterapia intavenosa". *Arch Soc Esp Oftalmo*. 2005;80(9):511-6.

7. Givner LB. "Perorbital versus orbital cellulites". *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(12):1157-8.

8. Dudin A, Othman A. "Acute periorbital swellin : evaluation of management protocol". *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(1):16-20.

9. Uzcátegui N, Warman R, Smith A, Howard CW. "Clinical practice guidelines for the management of orbital cellulites". *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;35:73-9.

10. Givner LB, Mason EO, Barson WJ, Tan TQ, Wald ER, Schtze GE et al. Pneumococcal Facial Cellulitis in children. *Pediatrics*. 2000;106:61-4.

11. Chand DV, Hoyen CK, Leonard EG, McComsey GC. "First reported case of Neisseria meningitidis cellulitis associated with meningitis". *Pediatrics*. 2005;116:874-5.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 11.º 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

/ 4.º Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas
De 6 de Outubro de 2009 a 2 de Fevereiro de 2010
Auditório da GSK - Lisboa
Organização: Serviços de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral e do Hospital de Santa Maria

/ I Fórum de Micologia Médica
6 de Novembro de 2009
Lisboa
Contactos:
Tel: 217 934 212
E-mail: opereia@ff.ul.pt
E-mail: gfreitas@ff.ul.pt

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

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America
October 29, 2009 - November 01, 2009
Philadelphia, United States
Contact: IDSA, 1300 Wilson Blvd, Suite 300, Arlington, VA 22209
Phone: 703-299-0200
Fax: 703-299-0204
E-Mail: info@idsociety.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

/ International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC) 09
November 29, 2009 - December 01, 2009
New Orleans, United States
Contact: Shayne Bell
Phone: 312-795-4932
Fax: 312-795-4938
E-Mail: sbell@iapac.org

/ 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

/ 3rd Northern European Conference on Travel Medicine
May 26, 2010 - May 29, 2010
Hamburg, Germany
Contact: Frau Heike Esmann
Phone: 0-0-49-0-893-071-011
Fax: 0-0-49-0-893-071-021
E-Mail: heike.esmann@cocs.de

/ XVIII International AIDS Conference (AIDS 2010)
July 18, 2010 - July 23, 2010
Vienna, Austria
Contact: International AIDS Society HQ
PO Box 20, CH - 1216 Cointrin, GENEVA, Switzerland
Phone: 41-0-22-7-100-800
Fax: 41-0-22-7-100-899
E-Mail: info@iasociety.org

/ The 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)
September 12, 2010 - September 15, 2010
Boston, United States
Contact: Secretariat
Phone: 202-942-9261
Fax: 202-942-9340
E-Mail: conferences@asmusa.org

/ 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America
October 21, 2010 - October 24, 2010
Vancouver, Canada
Contact: IDSA, 1300 Wilson Blvd, Suite 300, Arlington, VA 22209
Phone: 703-299-0200
Fax: 703-299-0204
E-Mail: info@idsociety.org

/ 21st Annual Meeting of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
May 07, 2011 - May 10, 2011
Milan, Italy
Contact: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Phone: 41-616-867-799
Fax: 41-616-867-798
E-Mail: info@escmid.org

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

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

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

Modificações e Revisões

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista. No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores, que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não 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)