VOLUME 5
03 / RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Setembro > Dezembro 2009
ISSN 1646-3633

Zoonoses emergentes em Portugal: Epidemiologia e Clínica

/95

/85 Crónicas de São Tomé e Príncipe – Situação actual da Malária

/90 Listeriose em Portugal: 2004 – 2007

/115 A Doença Tiroidea Auto-imune nos doentes com Infecção pelo VIH

/120 Mononucleose infecciosa – forma rara de apresentação



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 3, Setembro > Dezembro 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 página 80 – ©iStockphoto.com / Andrew Howe / Frank Hermers / Eric Delmar / Eric Isselée / Stefan Klein / Kevin Klöpper / Joshua Lewis / Ismael Montero Verdu
página 86 – ©iStockphoto.com / Christopher Badzioch
página 91 – ©iStockphoto.com / James Bowyer
página 96 – ©iStockphoto.com / Eric Isselée / Stefan Klein / Joshua Lewis
página 101 – ©iStockphoto.com / Frank Hermers
página 102 – ©iStockphoto.com / Eric Delmar
página 114 – ©iStockphoto.com / Ismael Montero Verdu
página 116 – ©iStockphoto.com / zilli
página 121 – ©iStockphoto.com / Eduardo Jose Bernardino

/ 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)

03/RPDI
Setembro > Dezembro de 2009 / Vol. 5 > N.º 3



EDITORIAL / *EDITORIAL*

81 Infecciologia, um choque civilizacional
/ António Meliço-Silvestre

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

85 Crónicas de São Tomé e Príncipe – Situação actual da Malária
/ Orlando Marques / M.ª Tomé Palmer / M.ª Quaresma Gomes / Vilfrido Santana Gil / Herodes Rompão / Vítor Duque / J. Saraiva da Cunha / A. Meliço Silvestre

90 Listeriose em Portugal: 2004 – 2007
/ G. N. Almeida / R. B. Magalhães / J. B. Barbosa / T. A. Hogg / P. C. Teixeira / Equipa do Projecto

95 Zoonoses emergentes em Portugal: Epidemiologia e Clínica
/ J. David de Morais

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

115 A Doença Tiroidea Auto-imune nos doentes com infecção pelo VIH
/ M. Correia / M. Mota / F. Rosas Vieira / J. Valente

120 Mononucleose infecciosa – forma rara de apresentação
/ Ana Brito Dias / Cláudia Nazareth / Lurdes Correia / Helena Alves / Eduardo Serra / Eugénia Ferreira / Nuno Silva / Saraiva da Cunha / A. Meliço-Silvestre

124 Agenda / *Notebook*
125 Fórum
126 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Infecciologia, um choque civilizacional



/ António Meliço-Silvestre
Director da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Num quarto de século, um nada na visão do tempo, um intervalo da vida, o período de força de uma carreira, o Mundo avança em avassaladoras mudanças, deixando o Homem perplexo, num esforço tremendo de interacção, tentando evitar o pior.

Um quarto de século e duas entrevistas paradigmáticas, passadas à estampa nos "mass media", marcavam-me os limites, uma em Fevereiro de 1986, ainda jovem Director de Serviço, focando a problemática da Sida que despontava, com quatro casos diagnosticados na Região Centro, e outra, já em Agosto de 2009, à revista *Gestão Hospitalar*, aflorando o ressurgir da Gripe A, em jeito pandémico, num começo um tanto ou quanto ensurdecedor.

E, neste quarto de século, o Mundo acorda sobressaltado pelo inesperado com que se vê confrontado.

Uma doença emergente, a SIDA, veio para ficar, nos seus cerca de 34 milhões vivendo infectados em 2008, no chocante número de mais de 2 milhões de crianças abaixo dos 15 anos, nesse dilacerar da humanidade que são os Órfãos da Sida.

Como é possível que em 2008 ainda se registem 2,7 milhões de casos infectados de novo!

Como é inaceitável que faleçam 280 000 crianças com idade inferior a 15 anos!

Como é possível a descomunal discrepância entre os países desenvolvidos e os em vias de desenvolvimento, parcos em estruturas e nem sequer possuidores da medicação necessária?!

Em Portugal sentimos, durante dois intensos anos, a responsabilidade da coordenação nacional, num difícil período, numa época em que tentamos articular todas as actividades contra a terrível doença, das acções preventivas às terapêuticas, em estruturado trabalho de reflexão e actuação, mais tarde compilado sobre o tema global de ***"SIDA-DA ESTRATÉGIA À ACÇÃO-2003-2005"***. Um "Diário" das nossas iniciativas, para memória futura, de que destaco, pela sua relevante importância, a institucionalização da ***Notificação Obrigatória***, um passo de sucesso para a sedimentação das estatísticas da doença e o trabalho sobre **Plataforma Laboral Contra a Sida**, um esforço imenso das Organizações Patronais e Sindicais, coordenado pela Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA, pela manifesta repercussão prática no complexo mundo laboral, consubstanciada na frase emblemática da figura da página 133: "A sua vida tem um valor inestimável - o VIH não se transmite por contactos laborais. Por si e por todos o que o rodeiam informe-se".

Foi a ênfase na complementaridade entre prevenção e terapêutica, com os incomensuráveis avanços, surgidos em catadupas, sobre o "Estado da Arte" desta doença sinistra que ataca preferencialmente o homem no seu próprio sistema imunitário, um repositório da identidade, incapacitando-o de diferenciar o "self" do "not self".

Que notáveis descobertas colocaram nas mãos dos clínicos a possibilidade de actuação contra o sistema imunitário deprimido e contra a patologia infecciosa definidora de SIDA e os tumores oportunistas, com esquemas terapêuticos cada vez mais eficazes e de fácil utilização, ganhando a adesão e melhorando os resultados, de tal forma que hoje a SIDA é uma doença "crónica", com muito maior sobrevivência e muito satisfatória qualidade de vida.

Mas, como em tudo, nessa "etérea" lei das compensações, nesse jogo de avanços e recuos, causou preocupação, na evolução clínica, a detecção após a terapêutica HAART,

manifestamente eficaz, de efeitos secundários como a lipodistrofia e as alterações metabólicas, indiscutíveis factores de risco cardiovascular nesses doentes, assim como as perturbações com as coinfecções, de que destaco a coinfecção com a hepatite C e a sua evolução para a cirrose e o carcinoma hepático, tão marcada na toxicodependência, com terapêuticas mais ou menos eficazes consoante o contexto genético.
Cabe aqui referir a importância dos avanços na biotecnologia que nos permitiu definir doenças como a hepatite "C" e lançar para a história a expressão, por nós na época tanto usada, de hepatite "Não A-Não B", por manifesto desconhecimento científico.
É a importância da definição do conceito de Doenças Emergentes "versus" Re-Emergentes, doenças que, como a Tuberculose apresentam, no contexto da epidemia paralela com a Sindroma de Imunodeficiência Adquirida, patologia clínica bem específica.
Que dinâmica impressionante a que temos de nos adaptar pela nossa participação na vivência cósmica, numa imprescindível postura de um alerta vigilante!
"E tudo o vento nos trouxe".
E eis-nos hoje confrontados com a "novel" Gripe A, de epicentro Mexicano, naquele quadro pueril da criança a brincar com o que poderá ser o seu "brinquedo", quiçá único, o leitão bem pequenino da humilde quinta dos seus pais.

Esperávamos, no início deste século, um surto de Adenovírus e confrontamo-nos com um Coronavírus, de "epicentro" Asiático. Passada a crise do "SARS" que, migrando da Ásia, abalou e pôs a nu deficiências nos esquemas sanitários de países desenvolvidos como o Canadá, surgem surtos de Gripe Aviária, como o da Holanda em 2003, que vitimou um colega médico veterinário pouco atreito a atitudes preventivas.
É o preocupante reviver subconsciente da hecatombe de 1918, um vírus "semelhante" de origem aviária, o tristemente "célebre" H1N1.
Que mutabilidade impressionante, da recombinação genética à mutação adaptativa, desencadeia a elevada patogenicidade de alguns casos clínicos, vitimando jovens sem factores de risco conhecidos, como a diabetes, a asma e a obesidade, a gravidez ou o puerpério?...
Que factores específicos condicionam o ultrapassar da barreira das espécies?
Confirmar-se-á que a menor incidência e gravidade nas pessoas mais idosas advém de uma protecção "natural" contra esta epidemia, por provável contacto anterior com o vírus A que, diga-se de passagem, se dissemina muito mais rapidamente do que o da Gripe Sazonal?

No período de 25 anos que defini para análise, registe-se, em 1997, um surto altamente letal em Hong-Kong, um pequeno surto que vitimou seis trabalhadores em contacto directo com as galinhas, e que rapidamente foi contido pela destruição em massa de todas as aves potencialmente infectadas, sendo também um desastre económico em toda a escala.
E depois, em 2003, a epidemia de Gripe das Aves que vitimou o médico veterinário holandês.
Terminado um surto, o homem já se habituou a um novo desafio e, muito provavelmente, esperava-se um tipo de vírus H5N1, de origem no Sudoeste Asiático.
Que tremendo erro de antevisão!
Hoje o Mundo confronta-se, com ansiedade e preocupação, com uma patologia de causa vírica, por um vírus de origem suína, o vírus da gripe A, que integra duas estruturas nucleicas de origem suína, uma de origem aviária e cinco de origem humana.
Registe-se, para reflexão, que actualmente se encontram também em circulação os vírus da gripe do tipo A (H3N2, H1N1) e o do tipo B, com variantes incontáveis e em permanente mutação.
Neste intercâmbio demoníaco o homem sente-se responsável por tantas acções impensadas, como o aquecimento global do Planeta, mas as aves aquáticas e migradoras, as aves domésticas, os mamíferos marinhos, e muito particularmente o porco, que tem simultaneamente dois tipos de receptores (da ave e do homem, o que permite uma mais fácil troca de nucleícos), sendo estes importantes factores causais e determinantes.
A Gripe A avança assim incontrolável e se, felizmente, a maioria dos casos (90%) não coloca problemas complexos, há situações clínicas ainda dificilmente esclarecidas que, por provável hiper-reatividade intrínseca, evoluem de forma muito grave como, por exemplo,

certas pneumopatias que deterioram rapidamente o tecido pulmonar, levando o doente à morte, pese embora toda a parafernália técnica utilizada.

Contudo, diga-se, para abono da verdade, que os Hospitais mais diferenciados se encontram preparados e apetrechados, tendo em conta o actual estado da arte, neste período em que a fase de mitigação do Plano de Contingência já está ultrapassado.
Dos medicamentos antivíricos à disposição da Classe Médica, dos "Inibidores da Proteína M2" (amantadina e rimantadina) e dos Inibidores da Neuraminidase (Oseltamivir e Zanamivir), o Oseltamivir ("Tamiflu") é de longe o mais usado, até hoje com resultados significativos em grande parte em relação com a sua concentração elevada nas secreções respiratórias. A sua eliminação inalterada pelo rim e as pouco marcantes reacções adversas como náuseas, vómitos e cefaleias, aconselham o seu uso, pese embora já terem sido referenciadas resistências do vírus ao "tamiflu", num alerta à classe médica para o rigor da medicação.
No entanto, registe-se com preocupação a adesão pouco significativa à vacinação de certos profissionais de saúde.
Compreendendo as suas dúvidas que, contudo, nos parece não terem grande sustentação científica, alerte-se para as soluções de continuidade nas cadeias sanitárias, indiscutível factor perturbador das estratégias superiormente predefinidas.
Mas, quando as pressões ultrapassam a sedimentação das observações científicas, a dúvida facilmente se instala!
Registo, assim, as novas recomendações do "Haute Conseil de Santé Publique" em França sobre o uso de vacinas pandémicas, no momento de introdução no mercado da Vacina Pandémica sem adjuvante ("Panenza"), posição corroborada pela "Agência Europeia do Medicamento", documento em que se reforça a importância e segurança das Vacinas Pandémicas com ou sem adjuvante.
No que respeita às crianças dos 6 aos 23 meses, deve-se dar exclusivamente a vacina sem adjuvantes, num esquema de duas meias doses com um intervalo de pelo menos três semanas.
Às crianças dos 24 aos 35 meses e dos 3 aos 8 anos administram-se duas meias doses, sempre com a mesma vacina e com pelo menos 3 semanas de intervalo.
No grupo etário dos 9 aos 59 anos, deve ser dada uma única dose da vacina fragmentada com adjuvante "Pandemrix", assim como ao grupo etário com idade igual ou superior a 60 anos.
No que concerne à outra vacina fragmentada com adjuvante "Focetria", seguem-se as mesmas recomendações, excepto no grupo dos 3 aos 8 anos e dos com idade superior a 60 anos, em que se mantém o esquema de duas doses com intervalo de pelo menos 3 semanas.
No grupo das crianças dos 3 aos 8 anos e dos 9 aos 59 anos, aconselha-se um de três esquemas terapêuticos, usando ou as duas vacinas com adjuvante "Pandemrix" e "Focetria", ou a vacina sem adjuvante "Panenza".
Só o aprofundamento dos conhecimentos poderá vir a ultrapassar as dúvidas pertinentes quanto a efeitos secundários preocupantes, como o Síndroma de Guillain Barré, registado em campanhas vacinais nos USA, na década de 70 do século passado.
Realce-se a importância dos Planos de Contingência na luta contra este vírus e analise-se a necessidade de adaptações da estratégia com o evoluir da epidemia.
As respostas têm sido consequentes e, apesar da mortalidade já ultrapassar as 9 dezenas em Portugal, pode-se considerar a estratégia como positiva, exigindo contudo um grande esforço ao pessoal de saúde.
O perigo ainda espreita com o agravar das condições meteorológicas e com o possível aumento da prevalência da simultaneidade da gripe sazonal e da gripe A.
Condições climatéricas agora discutidas ao mais alto nível em Copenhague, equacionando-se subidas de 2º a 5-6º centígrados, nesta preocupação com o aquecimento do planeta pelos gases com efeito estufa, responsabilizando o CO2 pelas condições climáticas com repercussão marcada nas pandemias, como por exemplo a expansão da Malária, que quase me ia vitimando nas paradisíacas ilhas de São Tomé, por manifesto descuido na prevenção, patologia que, pelo aquecimento da Aldeia Global, poderá vir a tornar-se novamente endémica em Portugal, quando ainda há tão poucas década se conseguiu a sua erradicação.
Ou na problemática da aproximação do Dengue que poderá, se o aquecimento global continuar, vir a tornar-se endémico em Portugal, como nos faz reflectir o surto provocado pelo vírus Chikungunya, no norte de Itália, o seu "índice sentinela". Mudança de temperatura que pode levar à proliferação dos mosquitos Aedes Aegypti e/ou Aedes Albopictus, fenómeno já detectado nos arredores do Funchal, há bem poucos anos, sendo as suas "picadas" no Homem a causa de prurido desagradável e intenso.
Dengue que ultimamente alastrou de forma preocupante na nossa pátria irmã de Cabo Verde, país que recebeu o apoio sanitário solicitado dos colegas portugueses.

E agora, num ápice, a nova preocupação com a Febre Q, uma espécie do género Rickettsia e da família das Rickettsiaceae, uma Coxiella, agente patogénico que hoje parece estar mais relacionada com a Legionella e a Francisella.
Febre Q, uma doença profissional, uma zoonose causada por bactérias intracelulares.
Febre Q que já levou ao abate, na Holanda, de mais de 20000 ovelhas, supostamente infectadas pela Coxiella Burnetti, que tem distribuição mundial e uma capacidade de resistir em condições ambientais adversas (esporos).
Preocupações acrescidas nesta Europa mal refeita do desafio da Gripe A.
E as zoonoses no reforço da interligação do clima com a patologia infecciosa.
Zoonoses, o tema chave deste número da "Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas".
O Mundo está preocupado e a "Convenção Quadro das Nações Unidas para as Alterações Climáticas" lança o desafio da Cimeira de Copenhague, tentando ultrapassar as restrições do Protocolo de Quioto.
O Brasil, um dos BRIC´s, propôs uma diminuição de até 39% nas emissões previstas para 2020, a China promete reduzir 40 a 45% (em relação a 2005) a intensidade carbónica por unidade do PIB e a Índia propõe o aumento da eficácia energética de 20 a 25% em relação a 2005.

Por outro lado, os países desenvolvidos, conscientes das suas responsabilidades e contradições, tendo em conta a sustentabilidade da economia global, tentam promover uma economia mais ecológica.
Assim, os USA, oferecem um corte nas emissões de 4% relativos aos combustíveis fósseis até 2020 (em relação a 1990), a União Europeia fixou uma redução de 20% até 2020, passível de ser aumentada até 30%, se houver outros compromissos e o Japão assumirá um corte de 25% até 2020, se outros países também o fizerem.
Os Glaciares agradecem, as nossas costas estabilizam e o avanço do mar retrai-se...
Certas patologias serão mais controláveis, protegendo-se o Homem.
Neste Concílio de representantes de 192 países, mantêm-se dúvidas científicas, mas parecem-nos bem reais as modificações climáticas dos últimos anos.
Que ganhe a sabedoria, que nada nem ninguém seja a causa de novas ou "renovadas" doenças.
Já chegam as que atingem o HOMEM, HOJE!
Um quarto se século, um Mundo de interrogações.
Haverá alguém que arrisque uma previsão para os próximos 25 anos?
Eu não, que não Desafio os Deuses!

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Crónicas de São Tomé e Príncipe – Situação actual da Malária

Chronicle from São Tomé – Present situation of Malária

/ **Orlando Marques**[1] / **M.ª Tomé Palmer**[2]
/ **M.ª Quaresma Gomes**[3]
/ **Vilfrido Santana Gil**[4] / **Herodes Rompão**[5]
/ **Vítor Duque**[6] / **J. Saraiva da Cunha**[7]
/ **A. Meliço Silvestre**[8]

[1] Interno do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Clínico da Cruz Vermelha de STP – São Tomé (São Tomé e Príncipe)
[3] Pediatra no Departamento da OMS para a Infância – São Tomé e Príncipe (STP)
[4] Responsável da Unidade de Apoio a Execução do Projecto do Fundo Global – STP
[5] Director do Centro Nacional de Endemias e do Programa de Erradicação do Paludismo – STP
[6] Coordenador do Laboratório de Virologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[7] Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[8] Director da AGI Médica II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Orlando Machado Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Portugal

Telefone: 23 9400402
e-mail: omachadomarques@hotmail.com

/ Resumo

Efectuamos uma revisão histórica das campanhas de combate à malária em São Tomé e Príncipe, particularmente depois da independência. Detalhamos as três campanhas de pulverização domiciliária com insecticidas de efeito residual. A última foi associada ao uso de mosquiteiros impregnados com insecticida. Estas campanhas obtiveram um sucesso assinalável na redução da incidência, morbilidade e mortalidade desta parasitose.
Outra componente das campanhas de combate à malária é a diminuição do reservatório humano do parasita através da detecção activa, porta-a-porta, de casos de pessoas infectadas e seu tratamento.
Estas estratégias combinadas permitiram uma diminuição drástica do número de casos de malária, com impacto positivo nos grupos mais vulneráveis, diminuindo ainda o absentismo laboral e escolar e permitindo um turismo seguro nas ilhas.
No entanto, é preciso manter o esforço de controlo e prevenção de modo a atingir as metas propostas para 2010 – diminuição do paludismo em 90%.

Palavras-chave: Malária, campanha de erradicação, São Tomé e Príncipe.

/ Abstract

We present a retrospective of the commitment of the government of Sao Tome with its partners in the fight against malaria. We analyze three indoor residual spraying campaigns the last one associated with the use of long-lasting insecticide-treated nets. Another component of the fight against malaria is the active search and treatment of infected people. These components combined caused a profound drop in malaria cases minimizing the ominous effects of the epidemic, mainly in the most vulnerable population. It also contributed to diminish the work and the scholar absenteeism, and promoting in this way the safe tourism in the islands. However it is important to maintain control and prevention efforts in order to achieve the goals set for 2010 – reduction in 90% the burden of malaria.

Key-words: *Malaria, eradication, Sao Tome and Principe.*



/ Introdução
Manifestações clínicas

A malária, ou paludismo, é uma doença parasitária transmitida pela picada do mosquito do género *Anopheles*, sempre que se encontra infectado com um protozoário do género *Plasmodium*. Causa febre com ou sem cefaleias, arrepios, dores musculares, mal-estar, fadiga, náuseas, diarreia, fraqueza, cansaço e, se não tratada, pode evoluir para a malária cerebral e morte.
A malária é uma doença endémica em São Tomé e Príncipe (STP). Desde tempos remotos que a população de São Tomé e Príncipe se tem debatido com o problema da malária, sendo responsável por uma grande morbilidade e mortalidade na população, em especial nas crianças menores de 5 anos, mulheres grávidas e idosos.

/ Etiologia
Epidemiologia

O *Plasmodium falciparum* é o principal responsável pela malária na população são-tomense, representando mais de 90% do total das espécies existentes. Até ao ano 2004, antes da campanha nacional de luta contra o paludismo a epidemia caracterizava-se por ser hiperendémica em São Tomé ao passo que na ilha do Príncipe era considerada mesoendémica.[1]

Nos últimos anos, com o reforço das acções integradas de luta contra o paludismo, nomeadamente a pulverização intra-domiciliária com insecticida residual, este padrão epidemiológico parece tender a alterar-se.

/ Biologia
Controlo do vector

O principal objectivo do controlo do vector da malária é a redução da transmissão e por conseguinte da morbilidade e da mortalidade da população.[1]

São Tomé e Príncipe, com o apoio dos seus parceiros internacionais, decidiu adoptar um programa nacional intensivo de controlo da malária. Desta feita, depois das acções de intervenção piloto na luta contra o vector, realizadas em 2004, foi seleccionada a pulverização intra-domiciliária com insecticida residual piretróide - alfacipermetrina - na dose de 50 mg/m2. Aliada a esta medida de luta contra o vector adulto e para além dos mosquiteiros impregnados com insecticida, também se adoptou a luta contra as larvas com base nos larvicidas biológicos, os quais têm reduzido significativamente a densidade do vector.[1]

O efeito destas medidas integradas de luta contra o paludismo foi notório na redução da intensidade da malária no país: a morbilidade de 57,18% em 2003 reduziu-se para 12,92% em 2006. De igual modo a mortalidade passou de 22,52% em 2003 para 3,44% em 2006.[1]

1) Diminuição da densidade do vector

Muitos vectores da malária são antropofílicos (preferem picar os humanos) e endofílicos (repousam dentro de casa, após a alimentação). Neste caso, a aplicação de insecticida nas paredes do interior das casas pode controlar a transmissão. Este método de luta contra o vector é bastante eficaz no controlo da malária, particularmente para atingir a rápida redução da transmissão durante uma situação epidémica ou de paludismo instável.

Este método de luta diminui a viabilidade do mosquito vector, não permitindo que ele viva o tempo suficiente para transmitir a malária. Isto impede que o *Plasmodium* atinja a forma infectante no vector, já que poucos sobreviverão entre os 8 a 12 dias, tempo necessário para que o parasita da malária complete o seu ciclo de vida no mosquito (ciclo esporogónico).[1]

Em São Tomé e Príncipe, o *Anopheles gambiae* é mais exofílico (repousa mais no exterior das habitações), mas existe uma fracção da população que se alimenta e permanece no interior das casas e pode ser controlada efectivamente com a pulverização intra-domiciliária com insecticida residual.[1]

Os larvicidas podem ser úteis como método para a redução da densidade do vector particularmente nas áreas onde os locais de reprodução ou criadouro do mosquito são acessíveis e relativamente limitados em número e em tamanho.[1]

Os larvicidas normalmente têm pouco efeito residual e requerem uma aplicação regular e frequente. Os larvicidas podem ser químicos ou de origem biológica tais como o *Bacilus thuringiensis israelensis* (Bti), e insecticida regulador de crescimento dos insectos.[1]

2) Métodos
Técnicas para a redução do contacto entre homem e vector

As espécies mais importantes dos vectores da malária têm maior tendência para picar no período da noite. Para além de outros métodos de redução do contacto homem/vector, os repelentes de mosquitos e os mosquiteiros impregnados podem proteger efectivamente contra as suas picadas.[1]

Os mosquiteiros devem ser tratados com insecticida, funcionando como uma barreira química contra o parasita.

Os piretróides são os únicos insecticidas hoje recomendados para o tratamento dos mosquiteiros, tornando-os claramente mais eficazes na prevenção contra as picadas dos mosquitos. Nas aldeias onde o mosquiteiro é largamente usado verifica-se a redução da densidade e da taxa de esporozoítos da população de *Anopheles*, o que se reflecte significativamente na intensidade da transmissão.[1]

As crianças menores de 5 anos de idade e as mulheres grávidas são os grupos mais vulneráveis ao paludismo, porque a sua imunidade ainda não se desenvolveu ou está temporariamente reduzida. O tratamento dos mosquiteiros com insecticidas tem reduzido eficientemente a mortalidade nestes grupos.[1]

Em São Tomé e Príncipe, o resultado de um inquérito à população revelou, em 1996, que menos de 1% havia alguma vez utilizado o mosquiteiro. Actualmente, a cobertura geral da população com mosquiteiro ronda os 78,3%.[1]

/ Resenha histórica da luta contra a malária em STP

Controlo da malária na 1.ª campanha (1975/80)

Após a independência, em Julho de 1975, o governo planeou, no quinquénio 1975/80, a erradicação do paludismo em STP.

Iniciou-se apenas em 1980 a primeira campanha massiva de erradicação do paludismo, que consistiu na pulverização de vivendas e habitações, drenagem de grandes pântanos e quimioprofilaxia com cloroquina.

Os produtos utilizados na pulverização foram o Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) e o Malatião, com grande sucesso, diminuindo consideravelmente a mortalidade de 19,2% para 0,6%.[1]
Após várias campanhas, verificou-se que o *Plasmodium* ganhou resistência à cloroquina. Desta maneira, nos anos 1985/86 assistiu-se a um surto epidémico de malária devido não só à resistência aos antipalúdicos mas também como consequência da paralisação da campanha por motivos financeiros e técnicos.[1].

Controlo da malária na 2.ª campanha (2004)

Constou de 3 fases:
1.ª fase: Pulverização intra-domiciliária;
2.ª fase: Drenagem de pântanos e remoção do lixo;

3.ª fase: Detecção personalizada de indivíduos infectados e posterior tratamento dos mesmos.

Na 1.ª fase de pulverização, utilizou-se alfacipermetrina. A campanha foi anual, dado que o tempo de impregnação do produto tem uma vida média de 12 meses.

Na 2.ª fase houve drenagem de pântanos, que serviram posteriormente para a construção de habitações, e sensibilização da população na remoção do lixo, consistindo em enterrar latas, garrafas e outros utensílios que podem constituir reservatório para produção de mosquitos.

Na 3.ª fase, dos 100.000 habitantes testados, cerca de 1% apresentavam positividade para a malária, no ano 2007. Estes foram tratados com antipalúdicos recomendados de acordo com o protocolo oficial.

DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIPALÚDICOS POR NÍVEL DE ATENDIMENTO NOS SERVIÇOS PÚBLICOS DE SAÚDE: [2]

Nível I: "Agentes de Saúde Comunitária (ASC). Postos de Saúde com ASC".

Medicamentos:
- –Artesunato+amodia quina (comprimidos)
- –Artesunato (supositórios)

Nível II: "Postos e Centros de Saúde"

Medicamentos:
- –Artesunato+amodiaquina (comprimidos)
- -Sulfadoxina-Pirimetamina (comprimidos)
- –Quinino (comprimido e ampola)
- –Artemeter+lumefantrina (sob prescrição médica)
- –Mefloquina
- –Halofantrina

Nível III: "Hospitais e Centros de Saúde"

Medicamentos:
- –Artesunato+amodiaquina (comprimidos)
- –Artemeter+lumefantrina
- –Sulfadoxina-Pirimetamina
- –Quinino
- –Artemisinina e derivados (outros)
- –Outros

Os medicamentos menos correntes tais como: mefloquina e halofantrina, poderão estar presentes nas farmácias privadas. Entretanto, só deverão ser vendidos sob prescrição médica.

Nesta 2.ª campanha houve uma diminuição dos casos de malária em todos os distritos, fundamentalmente no distrito de Paguê, na Região Autónoma de Príncipe, passando os internamentos por malária de 75-80% para 5%.

Controlo da malária na 3.ª campanha (2006)

O objectivo desta campanha é a erradicação da doença que matou milhares de são-tomenses e cidadãos estrangeiros em São Tomé e Príncipe ao longo destes últimos anos.[3]

Esta campanha compreendeu a pulverização com insecticidas nalguns distritos, entre os quais: Água-Grande com cerca de 60 mil habitantes, Mé-Zoxi com mais de 40 mil, Lobata 12 mil e Cantagalo, na zona sul.[3]

Além dos insecticidas as autoridades recorreram também à utilização de mosquiteiros impregnados.[3]

Os principais colaboradores de STP nesta campanha são: China/Taiwan, Portugal, Estados Unidos da América e os organismos das Nações Unidas.

/Campanha de erradicação Metodologia

A busca activa de pessoas infectadas visa detectar, através de pesquisa do hematozoário em todas as pessoas, aqueles que têm parasitas do paludismo no sangue.[4]

Esta campanha visa, essencialmente, a eliminação por completo da doença no país. Todos os casos positivos são tratados e acompanhados pelos técnicos durante quatro semanas. Esta acção contribuirá para reduzir consideravelmente a prevalência do parasita circulante entre a população e, consequentemente, a morbilidade e a mortalidade por paludismo.[4]

Para a realização da campanha de busca activa, o Programa de Luta contra o Paludismo e o Centro Nacional de Endemias conta com o apoio financeiro dos parceiros internacionais, nomeadamente: Taiwan, Fundo Global, OMS, BM/PASS, Cruz Vermelha Espanhola, Usa-Brasil-STP/ Cooperação Trilateral e Unicef.[4]

Após os 3 ciclos de pulverização com o insecticida alfacipermetrina, São Tomé e Príncipe focará as suas acções num sistema mais apertado de vigilância epidemiológica (informação e sistema de notificação de casos mais eficientes, e reforço da estratégia de detecção de casos de malária que entram no país), na perspectiva de consolidar e manter os resultados obtidos e, quiçá, de alcançar a eliminação do paludismo no país.[1]

/ Resultados alcançados

Segundo o Relatório de Malária 2008, recentemente publicado pela OMS, STP é dos países lusófonos o que apresenta a maior queda no número de casos e mortes relacionados com a malária, salientando-se uma redução de mais de 50% nos casos de malária entre 2000 e 2006.[9] Neste último ano, foram notificados 5146 casos, o que representa uma acentuada diminuição (cerca de 80%) relativamente aos registos no triénio 2001-2003.

Desde 2004 a 2007, os casos de malária em STP diminuíram de 64000 para 3300. As mortes decorrentes da doença, no mesmo período, caíram de 193 para três.[8]

A doença, que era responsável pelo maior índice de mortalidade em STP, desde o ano de 2006 que praticamente não está implicada nas causas de morte. Em anos transactos afectava mais de 70% de população, mas actualmente a taxa de incidência caiu para 2,2%.[8]

A diminuição significativa do número de casos e de óbitos (superior a 80%) por

paludismo a partir de 2005 definiu um novo perfil epidemiológico do país, com passagem de um estado mesohiperendémico (de 50 – 75%) para hipoendémico (de 0 – 25%).[4]

Se por um lado se conseguiu reduzir de forma significativa o número de casos de infecção e de óbitos, por outro lado as autoridades sanitárias de STP, continuam preocupados em relação ao volume de pessoas que vivem com parasitas no sangue.

O programa de luta contra o paludismo, em STP ultrapassou as expectativas nacionais e internacionais. O programa de redução da doença estipula 2010 como data para fazer recuar o paludismo em cerca de 90%.[8]

/ Bibliografia

1. "Conceitos básicos de controlo do vector da malária e algumas das medidas de controlo em STP". Publicado em 3 de Outubro de 2007 (www.correiodasemana.info).
2. Protocolo de Malária em STP. Capítulo VI. Fornecido pelo Responsável da Unidade de Apoio e Execução do Projecto de Fundo Global - STP (Dr. Vilfrido Santana Gil).
3. Notícia Publicada em 27 de Março de 2008 (www.cstome.net/stp-press).
4. Notícia Publicada em 13 de Abril de 2008 (www.correiodasemana.info).
5. Notícia Publicada em 17 de Julho de 2008 (www.pnn.pt).
6. Notícia Publicada em 26 de Junho de 2008 (www.cstome.net/stp-press).
7. Notícia Publicada em 22 de Julho 2008 (www.telanon.info).
8. Notícia Publicada em 24 de Setembro de 2008 (www.telanon.info).
9. Notícia Publicada em 25 de Setembro de 2008 (www.plusnews.org)

RPDI
Setembro > Dezembro 2009 / Vol. 5 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Listeriose em Portugal: 2004 – 2007

Listeriosis in Portugal: 2004-2007

/ G. N. Almeida / R. B. Magalhães / J. B. Barbosa / T. A. Hogg / P. C. Teixeira / Equipa do Projecto

Local de realização Centro de Biotecnologia e Química Fina, Escola Superior de Biotecnologia, Universidade Católica Portuguesa

Correspondência:

Paula Teixeira
Centro de Biotecnologia e Química Fina,
Escola Superior de Biotecnologia,
Universidade Católica Portuguesa
Rua Dr. António Bernardino de Almeida
4200-072 Porto
Portugal

Telefone: 22 5580001
Fax: 22 5090351
e-mail: pcteixeira@esb.ucp.pt

/ Resumo

A listeriose é uma doença pouco frequente, causada, usualmente, pelo consumo de alimentos contaminados com *Listeria monocytogenes*. Em Portugal, a doença não é de declaração obrigatória pelo que os dados disponíveis são escassos. Neste trabalho, são apresentados casos de listeriose diagnosticados em Portugal entre 2004 e 2007. Foi observado um aumento do número de episódios ao longo do período de estudo. Apesar da ocorrência desta patologia ser baixa, 67 casos de listeriose foram diagnosticados nesse lapso de tempo. A mortalidade foi superior a 40% para os 24 casos em que foi conhecida a evolução clínica da doença.

Palavras-chave: *Listeria monocytogenes*, listeriose.

/ Abstract

Listeriosis is a rare disease caused by Listeria monocytogenes*, usually, after the consumption of contaminated foods. In Portugal, listeriosis is not a notifiable disease and available data are scarce.*
This paper reports cases of listeriosis diagnosed in Portugal between 2004 and 2007. An increase in the number of episodes was observed during the study. Although the occurrence of the infection was low, 67 cases diagnosed during this period, the mortality rate was higher than 40% for the 24 cases with known clinical outcome.

Key-words: Listeria monocytogenes*, listeriosis.*



/ Introdução

A *Listeria monocytogenes* é uma bactéria patogénica de distribuição ubiquitária, responsável por casos e surtos de listeriose em humanos e animais. A listeriose humana é normalmente transmitida pelo consumo de alimentos contaminados.[1] Nos últimos vinte anos foram descritos vários surtos de listeriose associados ao consumo de diversos alimentos, nomeadamente, couve-flor, salada de arroz e milho doce, patés, cachorros quentes, *deli meats*, camarões, queijo de pasta mole, queijo fresco, leite pasteurizado, leite com chocolate e manteiga.[2] Recentemente foi registado um importante surto de listeriose no Canadá, atribuído ao consumo de produtos cárneos prontos a consumir (http://www.inspection.gc.ca/english/corpaffr/recarapp/2008/list97be.shtml).
Apesar da exposição ao microrganismo ser muito comum, dado o seu carácter ubíquo e a sua elevada incidência em alimentos[3], a listeriose é uma infecção pouco frequente entre a população geral, com uma incidência na Europa que varia entre os 0 e os 10 casos por milhão de habitantes.[4]

É de realçar a susceptibilidade de determinados grupos para esta doença, nomeadamente, indivíduos imunodeprimidos, por medicação ou doença, grávidas, neonatos e idosos.[5]
Contudo, segundo Doganay, 30% dos adultos e 54% de crianças e jovens que contraem listeriose não têm, aparentemente, problemas de comprometimento imunitário.[6]
Em Portugal, a listeriose ainda não é uma doença de declaração obrigatória, pelo que os dados disponíveis são escassos. No relatório conjunto EFSA/ECDC foram apresentados dados referentes a Portugal apenas para o ano de 2004 - 34 casos humanos.[4]
Em 2003, na sequência de um estudo retrospectivo sobre listeriose em Portugal, foi estabelecida uma taxa de incidência de, pelo menos, 1,4 casos por milhão de habitantes, com uma taxa de mortalidade superior a 17%.[7]

/ Material e métodos

As informações recolhidas sobre os casos de listeriose em Portugal foram obtidas por contacto com os Serviços de Patologia Clínica dos principais hospitais portugueses (cobertura de 86% da população, 64% da lotação em camas e 59% dos partos) e com o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – Porto (INSA – Porto). Foi solicitado a cada hospital o preenchimento de um inquérito sobre cada caso, com vista à obtenção de dados

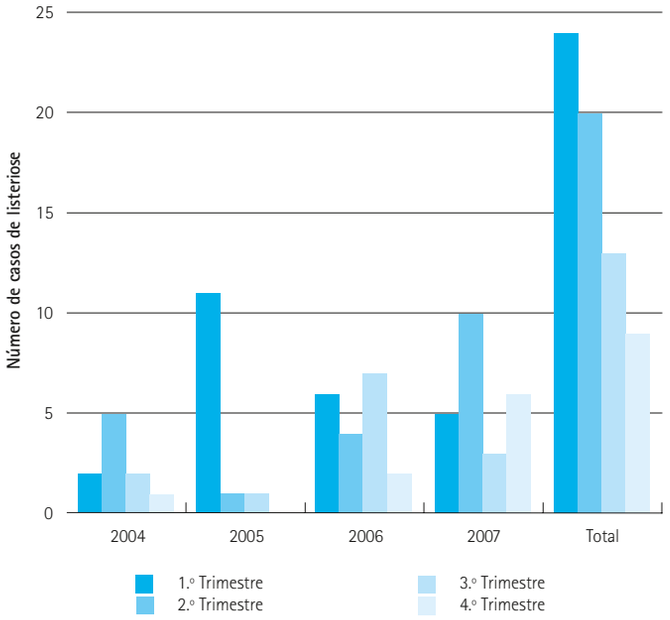


Figura 1 — Distribuição trimestral de casos de listeriose

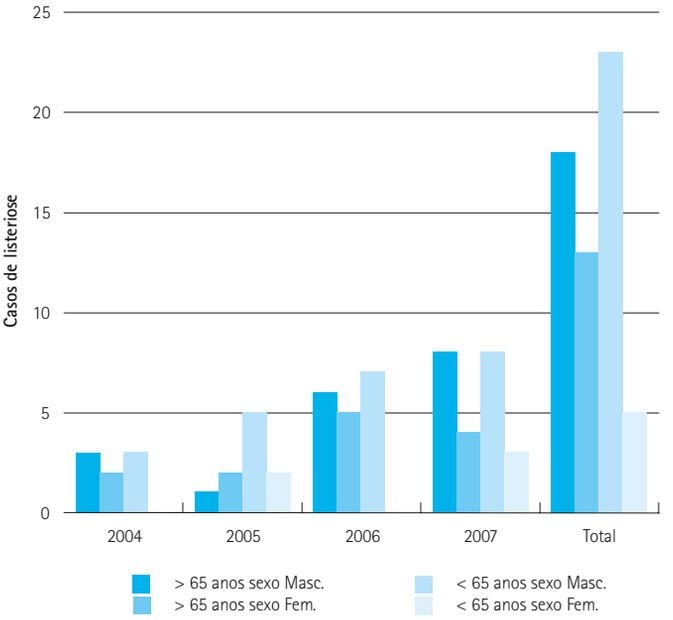


Figura 2 — Distribuição anual dos casos de listeriose por faixa etária e sexo

relativos a data de isolamento, idade e sexo do paciente, factores de predisposição para a infecção, manifestações clínicas, produto biológico a partir do qual se isolou a bactéria e a evolução clínica do doente.

Foram considerados casos de listeriose aqueles em que a *L. monocytogenes* foi isolada de um produto biológico normalmente estéril (principalmente sangue ou líquido cefalorraquidiano) e as manifestações clínicas foram consistentes com as de uma infecção sistémica por este organismo. Foram considerados casos maternais/neonatais aqueles em que a infecção foi detectada na mulher grávida e/ou no recém-nascido, com idade inferior a 1 mês.

/ Resultados

Durante o período de estudo, entre 2004 e 2007, foi observada uma evolução crescente no número de casos de listeriose diagnosticados (Figura 1): 11 em 2004, 13 em 2005, 19 em 2006 e 24 em 2007, o que totaliza 67 casos. Vinte e sete casos foram diagnosticados em hospitais da região norte, 14 em hospitais da região centro, 24 em hospitais da região sul e dois em hospitais da Região Autónoma da Madeira. Não foi observado qualquer predomínio sazonal para os diferentes anos em estudo (Figura 1).

A distribuição etária e por sexo é apresentada na Figura 2.

Foram registados sete casos maternais/neonatais; quatro estirpes foram isoladas do sangue de recém-nascidos e três da placenta. Em quatro casos a evolução da doença foi favorável, em um caso foi fatal e em dois outros não foi possível recolher informações sobre a evolução clínica.

Relativamente aos casos não-maternais/neonatais, a faixa etária dos indivíduos, conhecida em 98,3 % dos casos diagnosticados, variou entre os 4 meses e os 88 anos, com predomínio do sexo masculino (69,5%). Em 50,8% dos casos a infecção ocorreu em indivíduos com idade superior a 65 anos (30/59). A evolução clínica da doença, conhecida em apenas 19 casos, foi fatal em 44,4% e 40% dos indivíduos com idades superiores e inferiores a 65 anos, respectivamente.

Os factores de predisposição para listeriose em adultos com idade inferior a 65 anos observados em 13 casos foram: quatro de doença oncológica, dois de colite ulcerosa, dois de transplante hepático e em um caso cada um dos seguintes factores: alcoolismo, doença hepática, infecção por VIH, transplante renal e, simultaneamente, insuficiência renal, cirrose e alcoolismo; em adultos com idade superior a 65 anos foram relatados os seguintes factores de predisposição para listeriose, em 11 casos: seis de doença oncológica, três de insuficiência renal e dois de diabetes.

A *L. monocytogenes* foi isolada em hemocultura (61,7%), no líquido cefalorraquidiano (23,3%), em hemocultura e no líquido cefalorraquidiano (6,7%), no líquido peritoneal (3,3%), no líquido cefalorraquidiano e catéter (1,7%), no líquido pericárdico (1,7%) e em abcesso perianal (1,7%).

As manifestações clínicas descritas com maior frequência - conhecidas apenas para 23,3% dos doentes - foram meningite (oito), febre (seis) dores abdominais (um) e queixas respiratórias (um).

/ Discussão

A ingestão de *L. monocytogenes* é um facto comum dado que tem sido isolada de vários alimentos em Portugal.[3,8] A incidência estimada de listeriose no nosso país para 2003 foi, pelo menos, de 1,4 casos por milhão de habitantes.[7] Os dados apresentados neste estudo mostram

que o número de casos em 2007 quase duplicou, relativamente ao número de casos descritos em 2003, sendo a incidência estimada da infecção, pelo menos, de 2,3 casos por milhão de habitantes.
Dado a listeriose não ser uma doença de declaração obrigatória em Portugal, nem todos os hospitais terem sido contactados e o quadro clínico da listeriose poder não ser característico, dificultando por isso o diagnóstico[9,10,11], a incidência apresentada não representa certamente a incidência real da doença. Para além destes aspectos, pelo facto de ser frequentemente isolada a partir de culturas de sangue e por se tratar de um bacilo Gram positivo, é de considerar a possibilidade de *L. monocytogenes* ser indevidamente considerada um contaminante da pele. A taxa de incidência na Europa tem aumentado nos últimos anos. Em França, após um período em que a incidência tinha estabilizado em aproximadamente 3,5 casos por milhão de habitantes, em 2006 foi relatado um aumento para 4,7 casos por milhão de habitantes. Em 2007, a incidência foi estimada em 5,6 casos/milhão; o aumento verificado ocorreu essencialmente em pessoas com idade superior a 60 anos.[12] No presente estudo, foi observada uma tendência semelhante: os casos de listeriose ocorridos em pacientes com mais de 65 anos corresponderam a 36,1% em 2004, 23,1% em 2005, 57,9% em 2006 e 50,0% em 2007.
No estudo apresentado, embora as manifestações clínicas não sejam do nosso conhecimento na maioria dos casos, o facto de *L. monocytogenes* ter sido isolada principalmente no sangue (62%) e no líquido cefalorraquidiano (25%) está de acordo com o apresentado em outros estudos.[12,13]
Os dados apresentados vão de encontro ao que tem sido publicado sobre esta patologia em outros países no que se refere à população afectada, maioritariamente idosos, imunodeprimidos, grávidas e recém-nascidos, bem como à sua morbilidade e mortalidade.[13]
Apesar da baixa incidência a mortalidade apresentada foi elevada, 20% para os casos maternais/neonatais e 42% para os casos não-maternais/neonatais.
Nos adultos e nos neonatos, as manifestações clínicas de listeriose descritas com maior frequência são a sepsis e/ou infecção do sistema nervoso central. Nas grávidas, a infecção ocorre geralmente no terceiro trimestre de gestação e os sintomas confundem-se com os de uma síndroma gripal. Estas infecções resultam frequentemente em abortamento ou parto prematuro.[6] São de referir três casos de infecção por *L. monocytogenes* durante a gravidez, descritos por Pacheco *et al.*[9], todos resultantes em partos pré-termo. Bandeira *et al.*[14] apresentaram dois casos clínicos de listeriose no recém-nascido; um dos prematuros faleceu e o outro sobreviveu com sequelas neurológicas graves.
Tal como em outros estudos[13,15], verificou-se um predomínio da infecção em indivíduos do sexo masculino. A predominância das infecções tem sido observada de Julho a Outubro[15,16] facto não evidenciado no presente trabalho, nem no estudo de Marques *et al.*[17].
Tal como referido anteriormente, os resultados apresentados não representam a incidência real de listeriose em Portugal. No entanto, a ameaça de *L. monocytogenes* para a saúde pública fica, em nossa opinião, demonstrada.
Antevendo um aumento do número de casos com o envelhecimento da população e com o aumento da esperança de vida dos pacientes imunodeprimidos, a sensibilização dos grupos de risco e dos profissionais que lhes prestam assistência deverá ser uma das principais estratégias a adoptar com vista à redução da incidência de listeriose.

/ Bibliografia

1. Finley BB. "Cracking Listeria's password". *Science 2001*; 292: 1665-7.
2. Lukinmaa S, Aarnisalo K, Suihko ML, Siitonen A. "Diversity of Listeria monocytogenes isolates of human and food origin studied by serotyping, automated ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis". *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(6): 562-8.
3. Mena C, Almeida G, Carneiro L, Teixeira P, Hogg T, Gibbs P. Incidence of Listeria monocytogenes in different food products commercialized in Portugal. Food Microbiol 2004; 21: 213-6.
4. European Food Safety Agency. "The Community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents, antimicrobial resistance and foodborne outbreaks in the European Union in 2006". *The EFSA Journal*. 2007; 2: 352.
5. Kerouanton A, Brisabois A, Denoyer E, Dilasser F, Grout J, Salvat G et al. "Comparison of five typing methods for the epidemiological study of Listeria monocytogenes". *Int J Food Microbiol* 1998; 43: 61-71.
6. Doganay M. "Listeriosis: clinical presentation". *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 173-5.
7. Almeida G, Gibbs PA, Hogg T, Teixeira P. "Listeriosis in Portugal: an existing but under reported infection". *BMC Infect Dis* 2006; 6(1): 153.
8. Guerra MM, McLauchlin J, Bernardo FA. "Listeria in ready-to-eat and unprocessed foods produced in Portugal". *Food Microbiol 2001*; 18: 423-9.
9. Pacheco F, Ferreira L, Braga J, Zulmira R, Alves V, Barbedo C et al. "Listeriose: a dificuldade do diagnóstico na gravidez". *Clínica em Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal* 1995; 2: 45-9.
10. Lopes L, Marques E, Mateus M, D'orey C, Souto A, Guimarães H. "Meningite por Listeria monocytogenes: caso clínico". *Nascer e Crescer* 1997; 6: 183-5.
11. Economou M, Karyda S, Kansouzidou A, Kavaliotis J. "Listeria meningitis in children: report of two cases". *Infection* 2000; 28: 121-3.
12. Goulet V, Hedberg C, Le Monnier A, de Valk H. "Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(5): 734-40.
13. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, Weinberg M, Golan Y, Schwartz D et al. "Listeria monocytogenes infection in Israel and review of cases worldwide". *Emerg Infect Dis* 2002, 8 : 305-10.
14. Bandeira A, Costa A, Oliveira MJ, Oliveira D, Gonçavels S, Carreira L et al. 2007; "Listeriose neonatal". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2007; 3:131-5.
15. Miranda I, Mateo N, Menendez J, Aizpuru E, Calderon M. "Listeriosis in the adult. Revision of 10 cases". *An Med Interna* (Madrid) 2004; 21: 75-8.
16. McLauchlin J. "Distribution of serovars of Listeria monocytogenes isolated from different categories of patients with listeriosis". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 210-3.
17. Marques N, Coelho F, Saraiva da Cunha JG, Meliço-Sivestre AA. "Meningite por Listeria monocytogenes em adultos". *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2007; 3:124-7.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Projectos POCTI/AGR/44889/2002 e PTDC/AGR-ALI/64662/2006.
Fazem parte da Equipa de Projecto para o estudo da listeriose em Portugal:
Ana Florinda (Centro Hospitalar de Coimbra), Teresa Afonso (Hospital Central do Funchal do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira), Helena Peres, Teresa Pina e Maria José Silvestre (Hospital Curry Cabral, Lisboa), José Diogo, Ana Rodrigues e Isabel Nascimento (Hospital Garcia da Horta, Almada), Fernanda Bessa e Elmano Ramalheira (Hospital Infante D. Pedro, Aveiro, E.P.E), João Lago (Hospital Militar de Belém, Lisboa), Maria Antónia Read (Hospital Pedro Hispano, Matosinhos) Lurdes Monteiro, Luís Marques Lito e J. Melo Cristino (Hospital Santa Maria, Lisboa), Maria Helena Ramos (Hospital Santo António, Porto), Maria Dolores Pinheiro (Hospital de São João, Porto), Maria Alberta Faustino e Maria Carmen Iglesias (Hospital de São Marcos, Braga), Graça Ribeiro e Luísa Boaventura (Hospitais da Universidade de Coimbra) e Maria Augusta Guimarães (Instituto Português de Oncologia, Porto).

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Zoonoses emergentes em Portugal: Epidemiologia e Clínica

Emerging Zoonoses in Portugal: Epidemiology and Clinic

/ J. David de Morais

Ex-Director do Serviço de Medicina-2 do Hospital do Espírito Santo de Évora, aposentado

Correspondência:
João A. David de Morais
Rua José Régio, 36
7005-537 Évora
Telefone: 26 6751848
e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

/ Resumo

É consensualmente admitida a importância que as zoonoses emergentes e reemergentes assumem actualmente, sendo que o seu exponencial aumento se relaciona com múltiplas causas, de que avultam as alterações climáticas, conducentes à proliferação de reservatórios e vectores.
Não constituindo Portugal excepção a esta realidade, o autor, partindo da sua experiência clínico-epidemiológica, entendeu debruçar-se sobre esta problemática, abordando as seguintes entidades nosológicas: babesiose, arboviroses, hantaviroses, ehrlichiose/anaplasmose, rickettsioses, bartoneloses, tularémia e borreliose de Lyme.

Palavras-chave: *zoonoses emergentes e reemergentes, epidemiologia, infecciologia clínica.*

/ Abstract

The importance of the effects on our planet of emerging and re-emerging zoonoses is unanimously recognized. Their exponential growth is due to many causes, the most important being climatic changes that result in the proliferation of reservoirs and vectors.
Portugal is no exception to this reality and the author, from the standpoint of his clinical-epidemiological experience, decided to study the problematics of this subject matter by addressing the following nosological entities: babesiosis, arbovirosis, hantavirosis, ehrlichiosis/anaplasmosis, rickettsiosis, bartonellosis, tularemia and Lyme borreliosis.

Key-words: emerging and re-emerging zoonoses, epidemiology, clinical infectiology.



Medical teachers know that half of what they teach is untrue: the trouble is that they don't know which half."
C. S. Burwell (decano da Harvard Medical School)[1]

/ 1
Introdução

É unanimemente reconhecida a crescente acuidade das doenças infecciosas na prática quotidiana da Medicina. Com efeito, só em cerca de duas décadas do século passado foram descritos 30 novos agentes infecciosos cuja existência era completamente desconhecida da Ciência[2]. Obviamente que estes factos não são conformes com o optimismo que se instalou nas décadas de 50-60 da centúria precedente, em que os arautos da futurologia proclamavam que as doenças infecciosas – talqualmente como acontecera com a varíola – estavam condenadas a desaparecer: seria questão de mais umas vacinas, mais uns antibióticos e mais uns insecticidas. Por exemplo, "(...) *in 1969, Surgeon General William H. Stewart told the United States Congress that it was time to 'close the book on infectious diseases'* (...)"[3]. Atente-se ainda no que escrevia um malariologista, em 1952, nos *Anais do Instituto de Medicina Tropical* (Lisboa): "(...) *This is the DDT era of malariology. For the first time it is economically feasible for nations* to banish malaria completely *from their borders.* (...)" – ênfase nossa[4]. Felizmente, havia então pessoas lúcidas e experientes que ironizavam que o "(...) *DDT has probably gone further to eradicate malariologists than mosquitoes* (...)"[5]. Ora, hoje em dia a situação da malária é bastante mais grave do que era há umas décadas, quer qualitativa (aparecimento de resistências a vários anti-palúdicos) quer quantitativamente (em especial depois da degradação dos serviços de saúde em muitos países de África).

Evidentemente que, em simultâneo e potenciando-se, muitos e variados factores (recusemos as explicações causais reducionistas) contribuíram para este crescendo das doenças infecciosas, quer nos países desenvolvidos quer nos países em vias de desenvolvimento, designadamente: o aumento da pobreza; o crescendo da toxicodependência; o aumento da prostituição e da homossexualidade; a erupção da pandemia de SIDA; o aparecimento de resistências aos antibióticos; o incremento das infecções nosocomiais; a desorganização dos serviços de saúde de muitos países em vias desenvolvimento; o envelhecimento da população; a intensificação dos conflitos bélicos e a subsequente deslocação de populações; a fome e o aumento das desnutrições alimentares; a degradação da qualidade da água para consumo humano; a migração de populações rurais para as cidades e a sua instalação em zonas sem saneamento básico; a mobilidade crescente das populações à escala mundial; a penetração nas florestas tropicais com a subsequente difusão de vírus indígenas (*Ebola*, *Marburg*, etc.); e, *last but not least*, as alterações climáticas, quer por causas naturais quer por causas antropogénicas.

Assim se compreenderá que, apesar de todos os progressos médico-científicos recentes, a mortalidade da população mundial por doenças infecciosas e parasitárias se cifre ainda em cerca de 1/3 do total: "(...) *Infectious diseases remain the leading cause of death and morbidity on our planet.* (...)"[6]

Ora, dado que das 1415 espécies de agentes infecciosos considerados patogénicos para o homem 61% são zoonóticos[7], facilmente se compreende a relevância que as zoonoses emergentes e reemergentes assumem, hoje em dia, na prática corrente da Medicina[8].

Quanto ao nosso país, cumprirá reconhecer que o interesse por este grupo de patologias começou a surgir com a criação do *Centro de Estudos de Zoonoses*, do *Instituto Nacional de Saúde* (INSA), em Águas de Moura – actualmente designado *Centro de Estudo de Vectores e Doenças Infecciosas* (CEVDI). Pessoalmente, fomos *ab initio* contactados pelo seu director, o Prof. Armindo Filipe – verdadeiro decano da investigação das zoonoses em Portugal – que nos convidou para com ele colaborarmos em diversas vertentes. Considerando que nós próprios já havíamos encetado estudos de campo tendentes a um melhor conhecimento nosográfico do distrito de Évora[9,10,11,12,13], aceitámos colaborar em vários estudos do *Centro de Estudos de Zoonoses*, tanto na vertente dos inquéritos sero-epidemiológicos de campo como na vertente da clínica hospitalar. Assim, a elaboração do presente trabalho assenta, em grande parte, em vários trabalhos publicados decorrentes dessa colaboração e em muitas magníficas investigações que os continuadores de Armindo Filipe efectuaram subsequentemente.

/ 2
Principais Zoonoses emergentes em Portugal

2.1
Babesiose

As babésias que interessam a Europa são a *Babesia divergens* e a *B. bovis* (a *B. microti* também já foi identificada pelo menos na Europa Central, mas parece não ter relevância epidemiológica no nosso continente[14]). O vector europeu desta zoonose emergente é a vulgar carraça *Ixodes ricinus*, daí a possível co-infecção por *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Têm-se detectado babésias – que são protozoários – em vários mamíferos, aceitando-se que os bovinos constituem o principal reservatório no continente europeu[15].

Conhecemos apenas um único caso português que teve confirmação inequívoca do diagnóstico de babesiose, por PCR (*B. divergens*), num doente esplenectomizado, que viria a falecer, como aliás é corrente nestes indivíduos[16]. Todavia, tal como nós, alguns dos infecciologistas mais avisados terão por certo tratado, empiricamente, casos de possíveis babesioses. A mero título de exemplo, comecemos por referir um *e-mail* que recebemos a 5 de Abril de 2006: "(...) *Tendo em conta que temos de momento neste hospital uma doente internada na UCIP com* suspeita de malária *(identificado* Plasmodium *na gota espessa) mas* sem qualquer factor epidemiológico ou história de transfusão sanguínea, *pensei em perguntar-lhe se através da sua experiência tem conhecimento de casos de malária não importados nos últimos anos no* Norte de Portugal, *já que a pesquisa bibliográfica que fiz até ao momento foi infrutífera.* (...)" – ênfases nossas.

Ora, sucede que a babésia é um hematozoário que, quando não se encontra presente nos eritrócitos a característica formação em cruz de Malta (tetrada), pode ser facilmente confundido com plasmódios (Fig. 1). Assim, os microscopistas menos experientes deverão ter em conta que na infecção por babésia não existe pigmento malárico nos eritrócitos e, coerentemente, deverão apenas referir "*presença de hematozoários*", cabendo ao clínico – em função de uma história epidemiológica muito detalhada (viagens para zonas endémicas, transfusões de sangue, "malária de aeroporto", etc.) – ter em consideração se se deverá tratar de malária ou de babesiose.

2.2
Arboviroses

2.2.1
Vírus transmitidos por mosquitos

Comecemos por lembrar que estas zoonoses, em especial por via das alterações climáticas (ocorrência de inundações associadas ao aumento de temperatura), têm apresentado um incremento deveras surpreendente, com o aparecimento de espécies de arbovírus em regiões onde eram indemnes, como foi o caso das epidemias de Febre do Vale do Rift na Arábia Saudita e no Yemen[18], do surto de Chikungunya na Itália[19], etc.

Demais, mesmo na Europa, em viajantes de países terceiros se detectam vírus que habitualmente não são indígenas no nosso continente[20]. Por exemplo, Woodruff e colaboradores, estudando 86 indivíduos que viajaram da África tropical para a Inglaterra, encontraram 15 (17,4%) positivos para os seguintes vírus: *Chikungunya*: 2 indivíduos; *O'nyong-nyong*: 4; *Dengue*: 4; *Ntaya*: 4; *Zinga*: 1[21].

2.2.1.1
Vírus *Ntaya* e *Banzi*

A África constitui um imenso depósito de vírus, uns mais patogénicos (*Ebola*, *Marburgo*, etc.), outros mais benignos. Entre estes últimos, perfilam-se vários *Flaviridae*, que se difundiram para a Europa através das rotas de migração das aves, e de que os vírus *Natya* e *Banzi* são exemplos.

Embora a epidemiologia e a clínica destes *Flavivirus* não seja bem conhecida, sabe-se que a infecção é contraída frequentemente na infância, sendo a maior parte das vezes assintomática ou revestindo a forma de simples surtos gripais. Todavia, o seu neurotropismo é actualmente reconhecido, em especial para o vírus *Ntaya*: "(...) *The clinical features of* Ntaya *infection*

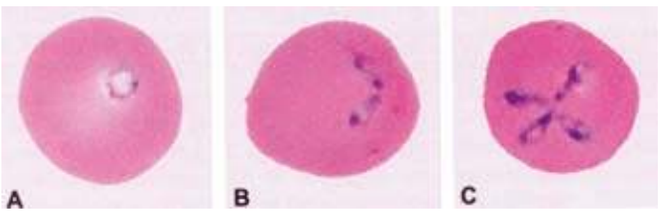


Figura 1 – Eritrocitos parasitados por babésias, vistos ao microscópio: A: trofozoito. B: par de merozoitos. C: tetrada em cruz de Malta (reproduzido, parcialmente, de Herwaldt BL et al, 2004[17])

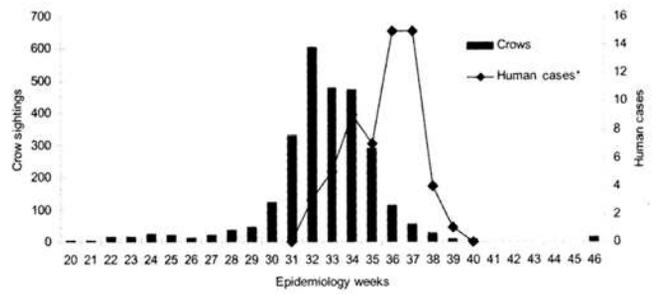


Figura 2 – "Reported human West Nile virus disease cases and dead crow sightings in Halton Region, May to November 2002, by epidemiology week" (reproduzido de Loeb M et al, 2005[39])

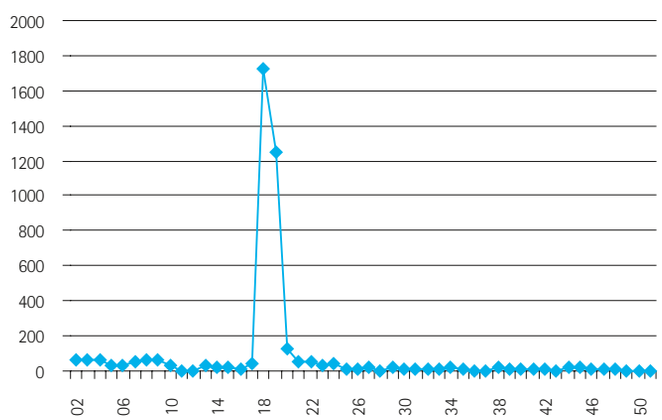


Figura 3 – Óbitos por tifo epidémico registados em Portugal entre 1902 e 1951, inclusive (David de Morais JA, 2008[101])

may include bizarre neurological manifestations [dizziness and numbness and weakness of leg and arm] in addition to fever [headache, and myalgia]. (...)"[21]

Na África Tropical, como é sabido, os surtos de febre são geralmente atribuídos ao paludismo, muitas vezes sem confirmação laboratorial; ora, começa a haver evidência de que muitos desses casos febris incaracterísticos possam corresponder a simples infecções por arbovírus ou a co-infecções plasmódio/arbovírus. Muito embora não existam estudos sero-epidemiológicos sistematizados em África, enfatize-se que, por exemplo, numa investigação no Egipto 34,9% dos soros apresentavam anticorpos para o vírus *Ntaya*[22].

Na década de 80, efectuámos vários estudos prospectivos de campo no distrito de Évora[10]. Entre esses estudos, efectuámos um inquérito sero-epidemiológico no Vimieiro (concelho de Arraiolos), em colaboração com Armindo Filipe, cujos resultados mostraram níveis significativos de anticorpos para os vírus *Ntaya* e *Banzi* (*vide* Quadro I)[23].

2.2.1.2 Vírus *Toscana*

Durante muito tempo, acreditou-se que o vírus *Toscana* – um *Phlebovirus* – existia apenas na Itália, onde apresentava casos clínicos e sero-prevalências consideráveis na população humana. Todavia, a meio do século passado a importância desta zoonose baixou drasticamente. Aconteceu que, nos anos 40, com a luta contra a malária e a utilização maciça de insecticidas para controlo dos anofelinos, os vectores do vírus *Toscana*, *Phlebotomus perniciosus* e *P. perfiliewi*, ficaram também reduzidos a níveis muito baixos e a virose deixou quase de se manifestar, tendo o mesmo sucedido, compreensivelmente, com a leishmaniose – aliás, em Portugal verificou-se um fenómeno semelhante no que respeita a esta parasitose.

Era bem conhecida a etiologia da infecção (o vírus *Toscana* é passível de ser isolado de *Phlebotomus*, produzindo-se depois antigénios que permitem o diagnóstico da doença), mas aquele vírus nunca tinha sido isolado no género humano. Ora, em 1983, um casal de turistas suecos visitou o Algarve (Albufeira), e o marido regressou a Estocolmo com uma encefalite. No estudo etiológico do seu LCR acabaria por se isolar, em cultura de células de rim de macaco, o vírus *Toscana*, e quer o soro do doente quer o da sua mulher apresentavam anticorpos contra o vírus isolado: esta foi a primeira vez, a nível mundial, que o vírus foi isolado no humano[24]. Em 1995, foi descrito mais um caso de um turista, alemão, que também adquiriu a infecção na sequência da sua estadia em Portugal (Coimbra)[25].

Não sendo crível que os mosquitos portugueses piquem electivamente turistas estrangeiros, por certo que haverá bastantes casos de cidadãos nacionais infectados, cuja infecção não é pura e simplesmente diagnosticada. Assim, tudo permite concluir que o vírus *Toscana* é endémico no nosso país, mas a falta de conhecimento da sua clínica[26] por parte dos nossos médicos e a inexistência corrente de meios laboratoriais específicos não têm permitido o seu diagnóstico. Em apoio desta nossa asserção está o facto de um estudo recente ter revelado seis casos positivos de meningite aguda (5,6%) na Área Metropolitana do Porto provocados por aquele vírus[27].

Caberá apenas acrescentar que investigações mais recentes vieram mostrar que, afinal, o vírus Toscana está presente em todo o sul da

Europa, por vezes com sero-prevalências muito consideráveis[28], e que com alguma frequência infecta turistas que visitam a região meridional da Europa, em especial a Itália[20].

2.2.1.3
Vírus *West Nile*

O vírus *West Nile* tem como reservatórios naturais várias espécies de mamíferos (em especial cavalos) e de aves (particularmente corvídeos), comportando-se estas como amplificadoras da zoonose, e sendo os mosquitos os seus vectores (têm ocorrido também casos desta doença após transfusões de sangue e transplantações de órgãos).
Em 1999, declarou-se na região de Nova Iorque uma epidemia de encefalite (registaram-se então 62 casos, com uma mortalidade de 11,3%). Inicialmente, pensou tratar-se do vírus *Saint Louis*, mas estudos mais aprofundados revelaram a presença de um vírus até então completamente desconhecido no continente americano, o vírus *West Nile*[29]. Veiculado por aves de migração, este vírus alastrou rapidamente pelos USA, passou ao México, difundiu-se para sul e, sete anos depois, já estava a matar cavalos na Argentina[30].

Ora, o vírus *West Nile* é endémico na Bacia Mediterrânica, África, Índia e Rússia, onde a maioria dos casos são assintomáticos.

E quanto a Portugal? Comecemos por referir que, em 2004, ocorreu entre nós um pequeno alvoroço por causa deste vírus: foi o caso que os jornais noticiaram que dois turistas irlandeses tinham sido contagiados no Algarve com o vírus *West Nile*[31]. Então o brio lusitano indignou-se o seu tanto: falámos com um alto responsável laboratorial que pôs em causa a fiabilidade das análises feitas na Irlanda, e as autoridades sanitárias nacionais quase negaram a possibilidade do contágio. Mas Dublin notificou as autoridades portuguesas e publicou os casos, esclarecendo que um dos dois indivíduos "(...) *subsequently developed symptoms and signs of mild encephalitis* (...)" e que "(...) *testing at the Health Protection Agency, Porton Down, confirmed WNV infection.* (...)"[32]

Teriam apenas as autoridades portuguesas tentado minimizar eventuais impactos negativos no afluxo turístico (basta ir a *sites* como, por exemplo, o do *National Travel Health Networkand Centre*, de Londres, para ver que, nas recomendações aos viajantes sobre o vírus *West Nile*, é ali citado o artigo irlandês[33]) ou havia apenas desconhecimento sobre a situação portuguesa? Nós diríamos que, felizmente, o vírus é endémico em Portugal (*vide infra*), pelo que a população e os reservatórios possuem níveis consideráveis de anticorpos protectores, e que só quando os níveis de anticorpos baixam de forma significativa e, simultaneamente, ocorrem grandes proliferações de mosquitos (anos quentes e de chuvas) podem então surgir pequenas epidemias, como aliás tem também acontecido em outras áreas endémicas[34,35]. Demais, são também esses níveis elevados de anticorpos protectores que levam a que a maioria das infecções em áreas de endemia sejam assintomáticas e que os casos neurológicos não atinjam a gravidade registada nos USA[36,37]. Aliás, nos USA não só as populações humanas não possuíam

QUADRO I – PESQUISA DE ANTICORPOS PARA FLAVIVIRUS *NTAYA* E *BANZI* NA ALDEIA DO VIMIEIRO

Aldeia	*Ntaya*			*Banzi*		
	Estudados	Positivos		Estudados	Positivos	
	n	n	%	n	n	%
Vimieiro	269	25	9,3	269	7	2,6

Filipe AR, David de Morais JA, 1986.[23]

QUADRO II – PESQUISA DE ANTICORPOS PARA ARBOVÍRUS *DHORI* E *THOGOTO*

Aldeia	*Dhori*			*Thogoto*		
	Estudados	Positivos		Estudados	Positivos	
	n	n	%	n	n	%
Vimieiro	269	6	2,2	269	1	0,4
Escoural	331	1	0,3	331	1	0,3
S. Bartolomeu do Outeiro	137	1	0,7	137	0	0,0

Os resultados respeitantes à aldeia do Vimieiro (concelho de Arraiolos) tinham já sido anteriormente publicados (Filipe AR, David de Morais JA, 1986)[51], mas os respeitantes ao Escoural (Montemor-o-Novo) e a São Bartolomeu do Outeiro (Portel) mantinham-se inéditos.

QUADRO III – *HANTAVIRUS*: ESTUDO SERO-EPIDEMIOLÓGICO EFECTUADO EM PORTUGAL

Indivíduos	Estudados	Positivos	
	n	n	%
Dadores de sangue	300	3	1,0
Utentes do Serviço N. Saúde	478	5	1,0
População de risco	1094	21	1,9
Doentes em hemodiálise	298	11	3,7

Maria João P. F. Alves, 2001[63].

anticorpos para o vírus como também acontecia o mesmo com as aves: recorde-se que, em certos estados americanos, a população de corvídeos sofreu decréscimos superiores a 50%[38] e que a mortalidade destas aves é hoje em dia ali usada como um indicador da subsequente ocorrência de surtos humanos[39] – *vide* Fig. 2.

Quanto à presença do vírus *West Nile* no nosso país, caberá dizer que ele foi identificado pela primeira vez em 1969, em *Anopheles maculipennis*[40], e estudos serológicos têm mostrado níveis de

anticorpos significativos: por exemplo, 29% de anticorpos anti-*West Nile* nos cavalos sobreviventes de uma epidemia de encefalite equina na região de Beja[41]; em 91 soros de cavalos de vários locais do país, 3,3% revelaram a presença de anticorpos para este *Flavivirus*[42]. Em aves, a positividade cifrou-se em 11,9%[43].

Em humanos, já em 1974 o principal arbovirologista português, Armindo Filipe, encontrara anticorpos para este vírus em 38 soros de um lote de 1649, tendo alguns dos soros positivos revelado títulos bastante elevados[44]. Num outro estudo, 9,4% de soros humanos da população de Évora e 6,7% de Cantanhede possuíam anticorpos anti-*West Nile*[45].

2.2.2
Vírus transmitidos por carraças

2.2.2.1
Dhori e *Thogoto*

Convirá enfatizar que ambos estes vírus podem dar quadros clínicos febris e sintomatologia do foro neurológico. Por exemplo, o vírus *Thogoto* foi isolado do sangue de uma criança com meningite, e pode provocar nevrite do nervo óptico[46]. Experimentalmente, os vírus em causa revelaram-se também hepatotrópicos para o ratinho, pelo que é possível que certas hepatites humanas incaracterísticas possam ser da sua responsabilidade[47]. Quanto ao vírus *Dhori*, embora fosse tido inicialmente como não patogénico, refira-se, contudo, que por exemplo duas preparadoras de um laboratório de virologia contraíram infecção por este vírus, tendo uma delas feito "(...) *uma síndroma neurológica com hemiplegia de que recuperou sem sequelas.* (...)"[48]

Estes dois *Orthomyxoviridae* foram isolados em carraças, no Alentejo: o vírus *Dhori* em *Hyalomma marginatum* [49] e o vírus *Thogoto* em *Rhipicephalus sanguineus*[46]. Em caprinos nacionais foi encontrada serologia positiva para o vírus *Dhori*[50].

Em estudos prospectivos de campo que efectuámos em colaboração com Armindo Filipe no distrito de Évora foi detectada a presença de anticorpos em populações humanas, quer para o vírus *Dhori* quer para o *Thogoto*[23] – vide Quadro II.

2.2.2.2
Vírus da febre hemorrágica *Crimeia-Congo*

Este *Bunyaviridae* encontra-se disseminado pela Ásia, África, Subcontinente Indiano, Médio Oriente e leste da Bacia do Mediterrâneo. Tem como hospedeiros diversos mamíferos, em especial aves, e é transmitido por carraças, particularmente do género *Hyalomma*; outrossim, a transmissão da doença pode ocorrer aquando do abate de animais ou ter carácter nosocomial, estando esta forma de contágio documentada com múltiplos casos descritos em profissionais da saúde que lidaram com sangue de doentes, secreções respiratórias ou excretas (20 casos nosocomiais notificados só na Bulgária[51]). É uma zoonose endémica, mas por vezes apresenta surtos epidémicos[52], e pode produzir casos clínicos graves, com febre, epistaxis, equimoses, hematemeses e melenas, oscilando a mortalidade entre 30 e 52%.

Quanto ao nosso país: se bem que o vírus da febre hemorrágica *Crimeia-Congo* ainda não tenha sido aqui isolado, o facto é que Armindo Filipe e colab. identificaram anticorpos para este vírus no soro de dois indivíduos[50]: um deles era residente em Cuba (concelho a norte do distrito de Beja) e o outro em Évora, mas este tinha vivido também em Cuba. "(...) *Um dos casos, serologicamente positivo, referiu ter tido uma doença que era compatível com um caso de febre hemorrágica causada pelo vírus Congo-Febre hemorrágica da Crimeia.* (...)"[53] Subsequentemente, num estudo sero-epidemiológico de campo que efectuámos com aquele investigador, foi identificado um outro soro positivo para o vírus em causa num indivíduo de Oriola (concelho de Portel, sul do distrito de Évora) – estudo não publicado. Ora, quer o concelho de Cuba quer a freguesia de Oriola integram na sua área a barragem do Alvito. Assim, é perfeitamente plausível que aves de migração possam ter introduzido o vírus *Crimeia-Congo* na zona desta barragem. Epidemiologicamente, interessaria, pois, saber se esse eventual foco se manterá activo.

Em 1998 aconteceu em Portugal o "pequeno escândalo" das avestruzes. Foi o caso que um lote de 400 destas aves desembarcou no porto de Lisboa, vindo da África do Sul por via marítima[54]. Ora, a legislação comunitária e nacional só permite a importação de avestruzes por via aérea. Tratou-se, pois, manifestamente de uma "operação ilegal": empresários estrangeiros, possuidores de uma propriedade em Portel, "(...) *depois de se inteirarem das formalidades a cumprir [para a importação] junto da Direcção Geral de Veterinária, (...) decidiram infringi-las, optando pelo pagamento da coima.* (...)"[55] Foi colocada a questão do retorno dos animais à origem, mas "(...) *as condições em que os animais tinham feito a viagem – 20 adultos em cada um dos 20 contentores – eram de tal modo 'deficientes' que as autoridades consideraram que os bichos 'dificilmente' se poderiam recambiar, porque as hipóteses de resistirem não seriam muitas.* (...)"[54] As avestruzes foram então postas em sequestro na propriedade mas, segundo o director-geral da Veterinária "(...) *começaram a surgir grandes dificuldades à entrada das brigadas sanitárias que iam colher o sangue* (...)". Por fim, acabou por ser "(...) *'dado um ultimato e as colheitas foram feitas em 389 animais, porque 11 já tinham morrido.' Os soros foram enviados para Itália; resultado: 42 animais [10,8%] (...) acusaram a presença de anticorpos à FHCC.* (...)" Contactado pelo director-geral da Veterinária, o veterinário sul-africano responsável pelos boletins sanitários "(...) *avançou duas hipóteses: má interpretação das análises feitas em Itália ou possível infecção das aves (por carraças) já em Portugal.* (...)"[54] Má interpretação em análises de *389* animais? Infecção das aves *em Portugal* por vírus da febre hemorrágica *Crimeia-Congo*? – a argumentação não se afigura convincente. Este episódio coloca, pois, a questão sobre a fiabilidade das condições sanitárias das importações de animais para o nosso país e das suas possíveis implicações na Saúde Pública e Veterinária.



2.3
Hantavirus 1

Os vírus do género *Hantavirus*, da família *Bunyaviridae*, têm como reservatórios várias espécies de ratos, transmitem-se através dos seus excreta e apresentam distribuição mundial. Historicamente, o problema dos seus impactos ganhou relevância durante a guerra da Coreia (1950-1953), onde cerca de 3000 soldados americanos[56] foram atingidos por um síndrome caracterizado, em especial, por febre elevada, proteinúria, falência renal aguda, manifestações hemorrágicas e, por vezes, *shock* e *exitus*. Tal entidade nosológica passou então a ser conhecida por "febre hemorrágica da Coreia", de etiologia desconhecida, mas estudos subsequentes, em ratos *Apodemus agrarius coreae*, permitiram isolar um novo vírus, que foi designado por vírus *Hantaan* (nome do rio em cujas margens ocorreu o isolamento) e que viria a dar o nome ao género (*Hantavirus*). A doença produzida por este novo vírus passou a ser denominada por "febre hemorrágica com síndrome renal" ("*hemorrhagic fever with renal syndrome*"), com uma mortalidade compreendida entre 5 a 15%[57]. Posteriormente, outras espécies do género *Hantavirus* foram sendo descritas: *Seoul*, menos mortal que o vírus *Hantaan*; *Puumala*, interessando o norte da Europa e produzindo a chamada "nefropatia epidémica", muito mais benigna: mortalidade de cerca de 1% apenas[57]; *Dobrava-Belgrado*, prevalecendo em especial nos Balcãs e podendo conduzir a falência multi-orgânica; *Saaremaa*, estendendo-se em especial pela Europa Central e Rússia e apresentando características clínicas intermediárias entre o *Puumala* e o *Dobrava-Belgrado*; *Sin Nombre*, no continente americano, responsável pelo "síndrome pulmonar por *Hantavirus*" – "*Hantavirus pulmonary syndrome*" –, com mortalidades da ordem dos 76% antes do recurso à terapêutica com Ribavirina[57]; *Andes*, etc.

Em Portugal, em 1984, num nosso estudo prospectivo de campo em colaboração com Armindo Filipe, efectuado no Vimieiro (distrito de Évora), encontrou-se um indivíduo com anticorpos IgG anti-*Hantaan*[23]. Em 1988, promovemos um outro estudo em colaboração com aquele virologista e o Serviço de Hemodiálise do Hospital Distrital de Évora: em 67 doentes hemodializados, 3 (4,5%) revelaram-se positivos para *Hantavirus* (trabalho não publicado, mas parcialmente divulgado mais tarde[58]). Em 1991, foi demonstrada, imunologicamente, a ocorrência de infecção por *Hantavirus* em roedores silvestres do sul do País[59]. Finalmente, em 1993 foi publicado o primeiro caso clínico português de "febre hemorrágica com síndrome renal", num indivíduo de Luzim (concelho de Penafiel)[60]. Também nós próprios, no Alentejo, diagnosticámos vários casos clínicos de hantavirose, de que demos alguns à estampa[58,61]. Maria João Alves estudou mais extensamente a prevalência de anticorpos para *Hantavirus* em vários grupos da população portuguesa; a partir da sua tese de doutoramento, elaborámos o Quadro III[62].

2.4
Ehrlichiose e Anaplasmose

Quem se interesse por esta temática deverá ter presente que o conceito de anaplasmose humana é de certo modo recente (os anaplasmas são muito importantes em Veterinária, mas considerava-se que não eram patogénicos para o homem), pelo que as suas pesquisas bibliográficas deverão incidir especialmente sobre ehrlichiose.

As ehrlichias e anaplasmas têm como principais hospedeiros diversos animais domésticos e selvagens (por vezes também o próprio homem) e a sua transmissão faz-se em especial por ixodídeos.

Durante muito tempo, apenas a *Ehrlichia canis* foi motivo de certa preocupação: pelo seu mediatismo (o exército americano pretendia que a sua tarefa estaria grandemente facilitada no Vietname com a utilização de cães pisteiros, mas o seu contingente canino foi devastado por uma doença "misteriosa", que depois se apurou tratar-se da *E. canis*[63]); pela sua putativa etiologia na doença de Kawasaki (com efeito, os soros de duas crianças com esta doença revelaram-se positivos para antigénios de *E. canis*[64]); e porque Maeda e colab., num doente com "(...) *encephalopathy, mild hepatitis, acute tubular necrosis, anemia, and thrombocytop*enia (...)", identificaram leucócitos com mórulas de ehrlichias e as análises feitas a esse indivíduo mostraram a presença de anticorpos anti-*E. canis*[65]. Rapidamente, algumas dezenas de pretensos casos de ehrlichiose humana por *E. canis* foram descritas nos USA[66].

Ora, só em 1991 Dawson e colab. isolaram pela primeira vez uma espécie de ehrlichia no ser humano[67], que foi designada *Ehrlichia chaffeensis*[68] e que passou a ser considerada responsável pela ehrlichiose humana. Subsequentemente, identificou-se uma outra "ehrlichia" patogénica para o homem, mas os estudos filogenéticos mostraram que, afinal, pertencia ao género *Anaplasma*, recebendo então a designação de *Anaplasma phagocytophilum* (inicialmente tinha sido designado *Anaplasma phagocytophila*)[69,70].

Clinicamente, haverá que considerar o tropismo das diferentes "ehrlichias" para os vários elementos figurados do sangue: a *E. chaffeensis* e a *E. canis* apresentam tropismo para os monócitos e linfócitos (por isso se designam por ehrlichiose monocítica ou linfocítica), o *A. phagocytophilum*, a *Ehrlichia ewingii* e a *Ehrlichia equi* para os neutrófilos ("ehrlichiose" granulocítica) e a *Ehrlichia platys* para as plaquetas (ehrlichiose trombocitopénica).

As ehrlichias/anaplasmas com maior interesse em Medicina humana são: o *A. phagocytophilum* (transmitido em especial por *Ixodes* spp), que parece ter distribuição praticamente mundial, e a *E. chaffeensis* (transmitida em especial por *Amblyomma* spp) e que já foi diagnosticada e/ou isolada nos USA, Canadá, México[71], Venezuela[72], Brasil[73], Chile[74], Argentina[75], Bulgária[76], Rússia[77], China[78], Coreia[79], Japão[80] e África (Camarões[81]) – quanto à Europa, *vide infra*.

E em Portugal, qual é a situação clínico-epidemiológica? O *A. phagocytophilum*

foi identificado em ixodídeos[82,83] e detectaram-se anticorpos em cavalos[84] e em roedores (*Mus spretus*)[85].

Na clínica humana, em 1991 nós observámos um doente de 21 anos de idade, residente em Borba (distrito de Évora), empregado num escritório mas com deslocações a uma quinta onde havia cães, com febre, astenia, anorexia, mialgias intensas, náuseas, vómitos alimentares, cefaleias, sem exantema máculo-papular; laboratorialmente, tinha anemia moderada, trombocitopénia, leucopénia e elevação das transaminases. Como Jacqueline Dawson tinha acabado de isolar pela primeira vez uma ehrlichia no homem[67], foi estabelecida colaboração com ela para o estudo do doente em causa, tendo o soro colhido 15 dias após o início dos sintomas sido positivo a 1/1024 para *E. chaffeensis*, dois meses depois a 1/128, e três meses depois a 1/64, reunindo, pois, os critérios para o diagnóstico de ehrlichiose. Este caso clínico, que publicámos em co-autoria no *Lancet*, foi considerado o primeiro caso europeu de ehrlichiose humana[86,87]. Subsequentemente, vários outros casos foram sendo referidos na Europa, com diagnósticos sero-imunológicos em Espanha[88], Bélgica[89] e Itália[90], bem como em Israel[91] e África: Mali[92] e Burkina Faso e Moçambique[93]. Ainda em relação a Portugal, num recente trabalho, Ana Sofia Santos e colab. estudaram, no CEVDI-INSA, os soros de 425 pacientes, respeitantes a 2000-2006, e detectaram anticorpos para *E. chaffeensis* e *A. phagocytophilum* em 24 indivíduos (5,6%): 3 casos para *E. chaffeensis*, 17 para *A. phagocytophilum* e 4 interessando ambos[94]. Todavia, os diagnósticos serológicos suscitam reservas etiológicas, dado que são susceptíveis de produzirem reacções cruzadas com outras ehrtlichias e/ou anaplasmas.

Do ponto de vista clínico-epidemiológico, importará ter presente que o vector da anaplasmose é o mesmo da borreliose de Lyme, isto é, o *I. ricinus*. Assim, a co-infecção pode ocorrer e, com efeito, tem sido detectada[95], inclusive entre nós: em 103 soros de pacientes com borreliose de Lyme confirmada ou suspeitada, Ana Sofia Santos e colab. encontraram 8 (7,8%) com anticorpos para *A. phagocytophilum* e 3 (2,9%) para *E. chaffeeensis*[96].

2.5 Rickettsioses



2.5.1 Complexo dos tifos

2.5.1.1 Tifo epidémico ou histórico.

Tem como agente etiológico a *Rickettsia prowazekii*, como reservatório o próprio homem (nos USA, os reservatórios são os esquilos voadores) e como vector o *Pediculus humanus humanus* (na Etiópia[97,98] e no México, a *R. prowazekii*[99] foi também isolado a partir de carraças).

Em Portugal, esta "pestilência" revestiu-se de grande acuidade durante muitos séculos, marcando indelevelmente a nossa História. O último surto epidémico relevante ocorreu em 1918 e 1919 (Fig. 3) – concomitantemente com surtos de gripe pneumónica e de varíola – e interessou fundamentalmente o norte do país[100]. Os derradeiros casos notificados remontam a 1950.

Dado que o indivíduo contagiado permanece como reservatório passivo durante toda a vida, é possível que, entre nós, possam aparecer esporadicamente ainda casos de doença de Brill-Zinsser, quiçá não diagnosticados pelo desconhecimento que os médicos têm desta forma atenuada de tifo[101].

2.5.1.2 Tifo endémico ou murino

O agente etiológico do tifo endémico é a *Rickettsia typhi*, os ratos constituem o seu reservatório e as pulgas dos ratos (*Xenopsylla cheopis*) são os respectivos vectores. A zoonose é bastante mais benigna do que o tifo epidémico e, com a terapêutica antibiótica de que actualmente dispomos, só muito raramente conduz ao *exitus letalis*. Em termos gerais, a doença foi recuando em todo mundo, tendo mesmo sido considerada extinta em muitos países. Todavia, nos últimos anos começaram novamente a ser diagnosticados casos de tifo epidémico em países onde se supunha ter sido erradicado (por exemplo, 62 casos na região de Sevilha, entre 1983-1995[102]).

Em Portugal, com o declínio do tifo epidémico nos anos 40, começou a dar-se alguma atenção ao tifo endémico, tendo sido então comprovados vários casos clínicos[103,104]. Depois a doença foi dada como extinta, mas ultimamente começaram a ser descritos alguns casos dispersos, sendo certo que esta zoonose é sub-diagnosticada[105,106].

Todavia, no que respeita ao nosso país merece especial referência um surto ocorrido no Arquipélago da Madeira. Em 1996, foram ali diagnosticados 6 casos agudos de tifo murino, e mais um sétimo caso em 1997: 3 indivíduos eram residentes na Ilha de Porto Santo e 4 tinham-se deslocado a esta ilha durante um fim-de-semana, vindos da ilha da Madeira[107,108]. Subsequentemente, um estudo adrede mostrou que 27% dos utentes de um grupo de indivíduos de um Centro de Saúde local apresentavam anticorpos para esta rickettsiose. Outrossim, foram capturados ratos na Ilha de Porto Santo, sendo que 76% se revelaram positivos para *R. typhi*[109], e em pulgas *Leptopsylla segnis* colhidas de ratazanas da Ilha foi possível identificar, por PCR, a *R. typhi*[110].

2.5.2 Complexo das "febres exantemáticas"

2.5.2.1 *Rickettsia conorii conorii* e *R. conorii israelensis*

Tradicionalmente, o cão é considerado como o principal reservatório da (entre nós) chamada "febre escaro-nodular", e o *Rhipicephalus sanguineus* é o seu vector. Todavia, este reducionismo epidemiológico começa a ser posto em causa.

Assim, sabe-se que o cão apresenta apenas curtos períodos de rickettsiémia, mas, em contra-partida, os lagomorfos mostram índices elevados de infecção: num estudo em Espanha, 76,5% dos coelhos bravos estudados e 25% das lebres apresentavam anticorpos para a *R. conorii*[111]. Por outro lado, o *R. sanguineus* é muito pouco antropofílico (contudo, os anos mais quentes podem determinar uma maior agressividade desta carraça para com o homem), e, num estudo espanhol sobre ixodídeos removidos de indivíduos assintomáticos, em 360 carraças pertencentes a diferentes espécies apenas só num *R. sanguineus* foi identificada a *R. conorii*[112]. Outrossim, verificou-se que a grande maioria dos *R. sanguineus* infectados experimentalmente morre na sequência da infecção[113]. Começa, pois, a admitir-se a hipótese de que vários casos diagnosticados serologicamente como infecções por *R. conorii* possam – em especial quando ocorrem várias escaras – corresponder a infecções por *R. aeschlimannii* (*vide* o ponto 2.5.2.5)[114].

A rickettsiose por *R. conorii* tem mostrado uma certa expansão territorial e, bem assim, a sua incidência está em crescendo, admitindo-se que tal facto se deva a alterações climáticas (Primaveras e Verões mais quentes e secos)[115]. A incidência desta zoonose aumenta com a idade, o mesmo acontecendo com a mortalidade. Considera-se que a mortalidade nos jovens é excepcional – aliás, já o mesmo acontecia numa outra rickettsiose, o tifo epidémico, em que, entre nós, na grande epidemia do Porto, em 1918 e 1919, se notou que "(...) *um grande numero de creanças (...) passam junto da mãe todo o tempo da doença, não se tendo observado até agora qualquer caso* (...)"[116]. Por exemplo, num estudo epidemiológico em França, apenas se registou um falecimento por *R. conorii* em "crianças" – num adolescente de 16 anos de idade[117]. Contudo, em Israel estão referidos vários casos de óbitos em crianças, podendo tal facto estar relacionado com a estirpe de *R. conorii* ali existente, considerada mais patogénica (*vide infra*) e/ou com o padrão imunogenético das vítimas (deficiências de glucose-6-fosfato desidrogenase)[118]. Assim, a mortalidade aumenta nos diabéticos, alcoólicos, idosos, imunodeprimidos, doentes medicados com cotrimoxazol e indivíduos com deficiência de glucose-6-fosfato-desidrogenase – "(...) *Both Mediterranean spotted fever and Rocky Mountain spotted fever have been known to be more lethal in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.* (...)"[119]

Em Portugal, foi sobretudo a partir dos estudos de Ricardo Jorge que se começou a votar uma certa atenção a esta zoonose. No seu mais conhecido trabalho, aquele investigador referiu três casos diagnosticados em doentes da região de Lisboa, outros três em Alcobaça, um no Porto e 54 casos no concelho de Gouveia (Beira Alta)[120]. Como temos enfatizado, a compreensão da epidemiologia das zoonoses no nosso País (brucelose, leishmaniose, equinococose-hidatidose, fasciolose, doenças transmitidas por carraças, etc.) deverá ter em consideração as rotas multi-seculares da transumância: os gados (ovelhas e cabras) e os cães dos rebanhos não só são eles próprios reservatórios de doenças como, também, transportam consigo vectores[11,12]. No caso específico das carraças, por exemplo o *R. sanguineus* (carraça das regiões xero-mediterrânicas) deverá ter sido difundido de sul para norte, enquanto o *Ixodes ricinus* (carraça das regiões florestadas setentrionais) deverá ter-se expandido de norte para sul (Stanek e colab.[121] e Fournier e colab.[122] deram esta última carraça como inexistente no sul de Portugal certamente por desconhecimento dos seus mecanismos de adaptação para sobreviverem nos meses mais quentes do ano). Assim, os 54 casos de "febre escaro-nodular" referidos por Ricardo Jorge em Gouveia[120] guardavam, muito presumivelmente, relação com o facto de esta região ser um dos principais locais de origem dos gados serranos que invernavam no Alentejo, regressando, no início da Primavera, às terras da Beira Alta[12]; ora, os cães dos rebanhos transumantes transportavam, por certo, ectoparasitas de *R. sanguineus* e outras carraças.

Mas o trabalho supra citado de Ricardo Jorge presta-se ainda a um outro comentário, muito pertinente à luz dos conhecimentos actuais. É que ele criou a nova denominação de "*febre escaro-nodular*", conceito este que se revelou muito útil durante décadas, dado que os diagnósticos das infecções por *R. conorii* eram, então, feitos fundamentalmente com base na observação clínica dos pacientes. Todavia, é hoje em dia evidente que tal denominação deverá ser revista, dado que concita ao subdiagnóstico. Porém, as demais designações em geral utilizadas também se revelam inadequadas: a) "Febre de Marselha": é óbvio que a zoonose não interessa apenas Marselha ou a França; b) "Febre botonosa": frequentemente, a doença não apresenta o característico exantema máculo-papular; c) "Febre exantemática mediterrânica": como dito, não só o exantema pode não existir como, também, há subespécies que não interessam sequer o Mediterrâneo (*R. conorii caspia* e *R. conorii indica*); d) "Febre escaro-nodular": a "nossa" designação apresenta também o pecadilho de a escara e/ou o exantema poderem nem sequer existir. Nós próprios, por exemplo, com base na nossa experiência clínica já tínhamos chamado a atenção para as formas fulminantes da doença, que frequentemente não apresentam nem exantema nem escara de inoculação[123]. De facto, "(...) *occasionally there is no rash and the disease runs a fulminant course* (...)."[124] Assim – e não se trata apenas de uma simples questão semântica – talvez a única denominação aceitável para substituir a corrente designação de "febre escaro-nodular" seja, em nosso entender, "febre por *Rickettsia conorii*".

Importará ainda acrescentar que Portugal, em certos anos, apresentou os mais elevados índices mundiais de mortalidade por infecção por *R. conorii*. Em 1997, por exemplo, esse índice cifrou-se em 32,3% dos doentes internados por esta zoonose no Hospital distrital de Beja[125]. Tal ocorrência guardará, por certo, relação com o facto de que:

a) A *R. conorii israelensis* foi isolada em Portugal[126] (além de em Israel e na Sicília[127]), e talvez tenha sido introduzida no nosso país através de carneiros Awassi importados de Israel. Ora, cerca de metade dos casos portugueses são devidos à estirpe *R. conorii israelensis*[128], reconhecidamente mais patogénica do que a estirpe *R. conorii conorii*.

b) É reconhecida a grande susceptibilidade dos indivíduos com défices de glucose-6-fosfato-desidrogenase às rickettsioses, sendo que no sul de Portugal esta enzimopatia surge com certa frequência[129], de par com uma maior mortalidade da zoonose em questão.

c) Outrossim, sabe-se que é nos anos de Verões mais quentes (caso de 1997, em Portugal) que a patogenicidade da *Rickettsia* é mais exacerbada e que o *R. sanguineus* (muito pouco antropofílico) se torna mais agressivo para o homem, face ao processo de desidratação a que é sujeito.

d) Acresce a questão delicada da prescrição de cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim) a doentes que, afinal, possuem infecções por *R. conorii*, e nos quais este antibiótico, além da sua comprovada ineficácia no tratamento das rickettsias, vai potenciar a sua proliferação[130], conduzindo frequentemente ao *exitus*. Ora, em 105 doentes com "febre escaro-nodular" do distrito de Beja, Rita de Sousa refere que "(...) *o cotrimoxazol [foi utilizado] em 9 [8,6%], sete dos quais (...) com tetraciclinas*. (...)"[131]

2.5.2.2
Rickettsia sibirica sibirica e *R. sibirica mongolotimonae*

A *R. sibirica* foi isolada no leste asiático a partir de diversas espécies de carraças do género *Dermacentor*, que se comportam como vectores e reservatórios (mantêm a rickettsia por transmissão trans-ovárica e trans-estadial). Produz o chamado "tifo siberiano por carraça", um quadro clínico em geral benigno, que se assemelha bastante ao da "febre exantemática mediterrânica", mas em que o exantema pode assumir um carácter purpúrico. É muito comum na Ásia central e do leste, onde mais de metade da população pode apresentar anticorpos anti-*R. sibirica*, sendo que mesmo os visitantes se infectam com certa facilidade (por exemplo, num grupo de 13 paleontologistas que se deslocaram em expedições científicas à Mongólia, quatro desenvolveram quadros agudos de febre e tiveram testes de imunofluorescência positivos para a rickettsia em questão)[132].

Em 1996, num indivíduo residente em Marselha e que apresentava uma escara de inoculação e um discreto exantema, foi-lhe isolada do sangue e da pele uma estirpe de rickettsia, que seria considerada uma subespécie de *R. sibirica*[133]; posteriormente, foi-lhe dada a designação de *R. sibirica mongolotimonae*. Seguiu-se depois a descrição de outros casos provocados por esta nova subespécie, em França, África do Sul, Argélia, Grécia, Portugal e Espanha. Em cerca de metade dos casos, o quadro clínico é benigno e apresenta o típico aspecto de uma escara de inoculação, com linfangite dirigida para as adenopatias satélites, daí a designação "LAR" que lhe foi atribuída: *Lymphangitis-Associated Rickettsiosis*[134].

Quanto aos casos portugueses: o primeiro foi descrito numa doente do Hospital do Espírito Santo de Évora, com isolamento da *R. sibirica mongolotimonae* a partir do sangue[135], e os outros dois eram pacientes da região de Setúbal (um deles ainda não publicado: comunicação pessoal de Rita de Sousa, do CEVDI-INSA)[136]. Bem assim, entre nós a *R. sibirica mongolotimonae* foi detectada, por PCR, na carraça *Rhipicephalus pusillus*[135].

2.5.2.3
Rickettsia helvetica

Durante muito tempo, foi considerada uma espécie não patogénica, até que, em 1999, foi feita a sua identificação – por serologia, PCR e microscopia electrónica – em tecidos cardíacos de dois adultos jovens falecidos por morte súbita no decurso de exercício físico[137]. Posteriormente, a *R. helvetica* foi também identificada em nódulos granulomatosos da autópsia de dois indivíduos com sarcoidose[138], mas estudos subsequentes não confirmaram a hipotética responsabilidade daquela rickettsia na etiopatogenia da sarcoidose[139]. Outros estudos têm associado a infecção por *R. helvetica* a quadros febris, com ou sem exantema, quer na Europa quer na Tailândia[140].

A *R. helvetica* foi isolada em Portugal, a meio da década de 90, em *Ixodes ricinus* e *Ixodes ventalloi*[141], mas, que saibamos, não existem ainda casos clínicos confirmados entre nós (certas mortes "misteriosas", ocorridas em jovens futebolistas portugueses e por vezes divulgadas pelos nossos meios de comunicação social[142], poderão, eventualmente, estar associadas a esta rickettsiose? – os relvados dos campos de futebol apresentam boas condições para a presença de *I. ricinus*, o putativo vector da doença).

2.5.2.4
Rickettsia slovaca

Também esta rickettsia foi tida, durante uma vintena de anos, como não patogénica. Tem como vector e reservatório o *Dermacentor marginatus* e o *D. reticulatus*. Os quadros clínicos surgem fundamentalmente nos meses mais frios do ano[143] (ao contrário da infecção por *R. conorii*, que ocorre nos meses mais quentes), e em 86% dos casos a escara de inoculação situa-se na cabeça: esta escara determina em geral uma alopecia transitória, que pode manter-se durante alguns meses[144]. Demais, a rickettsiose atinge especialmente as crianças[145] e o sexo feminino[143], e costuma cursar com adenopatias satélites, produzindo frequentemente astenia prolongada. Devido à sua expressão clínica, a doença é geralmente designada por TIBOLA (*Tick-borne lymphadenopathy*), mas os espanhóis preferem designá-la por DEBONEL (*Dermacentor-borne necrosis-erythema-lymphadenopaty*). É a rickettsia frequente na metade sul da Europa[146], sendo que em 2005 representava 19% das rickettsioses documentadas pela *Unité des Rickettsies* de Marselha[144].

Em Portugal, a *R. slovaca* foi já isolada em *D. marginatus*[147] e *D. reticulatus*[148]. Não temos conhecimento de nenhum caso clínico registado no nosso país, mas, sendo esta zoonose relativamente frequente na vizinha Espanha (Ibarra e colab. referiram na sua casuística 54 casos de TIBOLA/DEBONEL[149]), questionamo-nos se, por exemplo, alguns casos de "peladas" por supostas tinhas –

especialmente em crianças –, quando diagnosticadas por clínicos inexperientes em dermatologia e sem confirmação laboratorial da micose, não poderão corresponder a infecções por *R. slovaca*.

2.5.2.5
Rickettsia aeschlimannii

Esta rickettsia tem ampla distribuição, quer na Europa quer em África[144]. O *Hyalomma marginatum* tem sido indicado como o seu principal vector (e, possivelmente, também reservatório), mas o facto é que em Espanha foi identificada em mais cinco espécies de carraças[150]. O curso clínico da rickettsiose é bastante sobreponível ao da febre exantemática mediterrânica. À presente data, estão apenas descritos quatro casos humanos confirmados (um caso num indivíduo vindo de Marrocos, um outro na África do Sul e mais dois na Argélia)[151], mas, dado o antropofilismo marcado do *H. marginatum*, pensa-se que vários casos serologicamente identificados como infecções por *R. conorii* possam na realidade corresponder a infecções por *R. aeschlimannii*.

Em Portugal, esta rickettsia já foi isolada, a partir de *H. marginatum*[141].

2.5.2.6
Rickettsia massiliae e Rickettsia rhipicephali

Trata-se de duas rickettsias consideradas não patogénicas, mas a verdade é que a *R. massiliae* foi isolada do sangue de um indivíduo de Palermo (Itália): desenvolveu um quadro considerado como infecção por *R. conorii*, fez terapêutica com uma cefalosporina que não resultou, mas respondeu à terapêutica com tetraciclina; do seu sangue foi isolada uma rickettsia que, 20 anos mais tarde, foi estudada e identificada, por sequênciação, como *R. massiliae*[144].

A *R. massiliae* foi isolada em Portugal em carraças *Rhipicephalus turanicus*, e a *R. rhipicephali* em *H. marginatum*[147].

Nota adicional às rickettsioses: se bem que não identificada em Portugal, a *Rickettsia africae* deve merecer uma certa atenção, em especial em turistas regressados da África subsariana, uma vez que existem diversos trabalhos com vários casos confirmados desta infecção em indivíduos que viajaram por aquele continente: em 417 indivíduos estudados, Raoult e colab. identificaram 119 positivos[152]. Demais, além da sua larga difusão em África e da sua presença em Guadalupe[153], a *R. africae* já foi também identificada na Europa: na Sicília, em carraças do género *H. marginatum*[154]. O sinal mais chamativo do seu quadro clínico é a existência frequente de várias escaras num mesmo paciente.

2.6
Bartoneloses

As *Bartonella* spp. têm como reservatórios principais os gatos e o próprio homem, e o seu contágio faz-se pelo contacto directo com

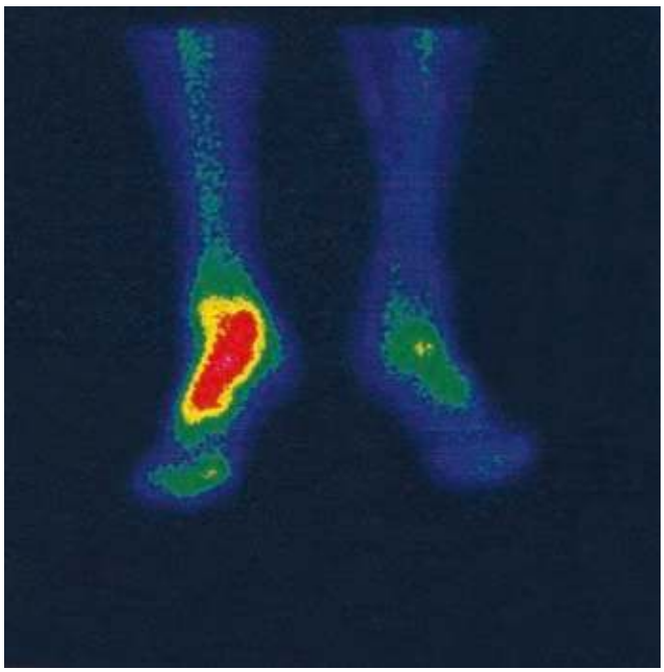


Figura 4 – Cintigrafia mostrando focalização óssea num caso de infecção por *B. henselae* (David de Morais et al, 1997[165])

aqueles animais, pela sua arranhadura ("doença da arranhadura do gato"), por piolhos (caso da "febre das trincheiras") ou por Phlebotominae ("verruga peruana"). Não devidamente esclarecida ainda é a questão da hipotética responsabilidade de ixodídeos na manutenção do ciclo de algumas bartonelas ou na sua transmissão[155].

A primeira bartonelose descrita, a "verruga peruana", – devida à infecção por *Bartonella bacilliformis* e transmitida pela "mosca da areia" *Lutzomyia verrucarum* – permaneceu longamente nos livros de Medicina Tropical apenas como uma "curiosidade" existente nos vales dos Andes (Peru, Colômbia e Equador). Todavia, ela permitiu demonstrar o possível carácter proteiforme das manifestações clínicas das bartonelas. Com efeito, subsistem naquela região duas entidades clínicas aparentemente independentes: a "verruga peruana", uma formação angiomatosa, e a "febre de Oroya", que produz anemia hemolítica e é fatal em 10 a 40% dos casos[156]. Ora, em 1885, um estudante peruano de Medicina, Daniel Alcides Carrión, anteviu a unicidade das duas "doenças" e decidiu provar a sua asserção, injectando-se com um inóculo de uma "verruga peruana". Desenvolveu um quadro grave de "febre de Oroya", e faleceu, razão por que esta bartonelose passou a designar-se por "doença de Carrión".

Em relação às demais bartonelas patogénicas, importará lembrar que, inicialmente, elas integravam o género *Rochalimaea*, que foi revisto na década de 90 e reclassificado como *Bartonella*, facto este que deverá ser tido em consideração nas pesquisas bibliográficas[157].

Resumidamente, as principais *Bartonella* spp. que infectam o homem e as suas manifestações clínicas mais importantes são (para

outras *Bartonella* spp. patogénicas, *vide*, *v. g.*, Chomel e colab.[158]):

- *Bartonella bacilliformis*: produz a verruga peruana e a febre de Oroya.
- *B. quintana*: febre das trincheiras, angiomatose bacilar e endocardite.
- *B. henselae*: doença da arranhadura do gato, angiomatose bacilar, peliose hepática e/ou esplénica, endocardite e meningoencefalite (por vezes com *status epilepticus*, facto que deverá ser tido em conta em especial nas crianças[159]).
- *B. elizabethae*: endocardite.

Interessa enfatizar a importância que as bartoneloses têm em endocardites tidas como bacteriologicamente "negativas", uma vez que em muitos desses casos tem sido possível provar a responsabilidade de *Bartonella* spp.[160] Outrossim, em pacientes imunodeprimidos a infecção por bartonelas é muito elevada (na Grécia, por exemplo, num grupo de 253 indivíduos com infecção HIV 41% eram seropositivos para *B. henselae*[161]); demais, têm sido erroneamente interpretados como sarcomas de Kaposi lesões que, afinal, se provou tratar-se apenas de angiomatoses bacilares[162].

Quanto a Portugal, por certo que a desatenção de certos médicos tem concorrido para um subdiagnóstico das bartoneloses. Tomemos um simples exemplo de uma doente nossa: tendo sido arranhada e mordida pela sua gata, desenvolveu uma lesão angiomatosa numa perna; foi vista sucessivamente por sete médicos, que fizeram diagnósticos de "erisipela" e "tromboflebite" e a medicaram nesse sentido. A paciente recorreu então a um médico veterinário, que decidiu referenciar-nos a doente. Pedimos o estudo serológico, que se revelou positivo para anticorpos anti-*B. henselae*. Demais, uma cintigrafia óssea mostrou que já havia compromisso ósseo, situação esta que é deveras rara em indivíduos não imunodeprimidos, como era o caso da doente (Fig 4)[163].

Aliás, a prova de que, entre nós, esta zoonose deverá revestir-se de certa importância está no facto de que, só nas últimas "Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica" a que assistimos (2009), terem sido apresentados quatro posters interessando a doença da arranhadura do gato (infecções por *B. henselae*)[164,165,166,167].

Refira-se ainda que, no nosso país, "(...) *em pulgas dos géneros* Ornithophaga e Stenoponia *[colhidas em micromamíferos de alguns parques naturais] detectou-se a presença de dois genótipos novos de* Bartonella, *geneticamente relacionados com a espécie* Bartonella elizabethae. (...)"[110]

2.7 Tularémia

Das duas subespécies de *Francisella* clinicamente mais importantes, *Francisella tularensis holarctica* (menos virulenta) e *F. tularensis tularensis* (mais virulenta), apenas a primeira tem interesse epidemiológico na Europa – a segunda subespécie interessa particularmente a América do Norte. A *Francisella* tem como reservatórios várias espécies animais, mas os lagomorfos e os roedores são aceites como os mais relevantes. A transmissão da doença faz-se de várias formas, que, de certo modo, condicionam a expressão clínica da doença: por pequenas sufusões da pele, em especial aquando da manipulação de lebres (produz quadros glandulares ou úlcero-glandulares), por via inalatória (quadros pneumónicos), por ingestão alimentar (quadros símile febre tifóide), por picada de hematófagos (quadros septicémicos). Esta múltipla capacidade de disseminação e infecção da tularémia transformou esta bactéria num perigoso agente de guerra biológica, aliás já utilizado pelos japoneses na Manchúria e pelos soviéticos em Estalinegrado[168,169].

Em Portugal, o conhecimento desta zoonose emergente é reduzido e pouco claro, carecendo de ser mais aprofundado. Assim:

a) em 1999, nós próprios, em colaboração com Sofia Núncio do CEVDI-INSA, efectuámos um estudo sero-epidemiológico de campo interessando um grupo de 40 caçadores da "Associação de Caça e Pesca Desportiva de Nossa Senhora de Machede" (Évora), tendo apurado um caso positivo (2,5%), caso esse cuja positividade foi reconfirmada por Pedro Anda, do *Instituto de Salud Carlos III*, de Madrid (trabalho não publicado).

b) num estudo de "(...) *89 amostras de populações de risco como caçadores e trabalhadores de Parques Naturais, etc.* (...)" e "(...) *58 amostras enviadas para diagnóstico entre 1999 e 2003, provenientes de várias zonas do país (...), não se detectaram amostras positivas* (...)"[170].

c) na mesma altura, Seabra e colab. estudaram "(...) *1053 dadores de sangue (...) nos cinco distritos do Norte de Portugal* (...)" e concluíram que "(...) *74 indivíduos (7,0 %) tinham títulos ≥ 1:40, correspondendo a prevalências de 4,3 % no Porto, 3,4 % em Viana do Castelo, 9,8 % em Braga, 11,1 % em Vila Real e 8,9 % em Bragança.* (...)"[171]

d) no distrito de Bragança, em 74 indivíduos com condições de risco para contraírem a zoonose, 48 foram estudados serologicamente sendo todos negativos, e 26 foram estudados por PCR sendo um positivo (3,8%). Em 110 carraças, um *D. reticulatus* (0,9 %) era positivo para *F. tularensis* por técnicas de amplificação[172].

Uma vez que na vizinha Espanha têm ocorrido surtos epidémicos importantes de tularémia (585 casos em 1997[173]; 19 casos em 1998, em pescadores de lagostim de água doce[174]; 507 casos em 2007[175]) e que as condições eco-epidemiológicas do nosso país são idênticas às do país vizinho, é de presumir que, entre nós, esta doença esteja a ser negligenciada – quiçá por desconhecimento dos clínicos –, em especial no Centro e Norte do território: com efeito, na Europa a sua incidência cresce de sul para norte, dado que na região xero-mediterrânica os excreta dos reservatórios são mais facilmente esterilizados pelo calor e pela baixa humidade do solo e atmosférica.



Figura 5 — Doente nossa com extenso eritema migrans e linfangite da coxa (ao centro, lesão da biopsia cutânea – foto J. David de Morais).

2.8
Borreliose de Lyme

Ocupar-nos-emos aqui tão-só das borrelioses do complexo Lyme: no que respeita ao complexo das febres recorrentes, é sabido que as infecções por *Borrelia hispanica* (importada de Espanha através de porcos) foram correntes no sul do País, mas esta zoonose exauriu-se em Portugal no início da década de 60[176,177].

Os principais reservatórios das borrélias do complexo Lyme variam com as espécies e ao longo das fases evolutivas dos seus vectores, as carraças *Ixodes* spp.: na fase larvar, os reservatórios preferentemente parasitados são os roedores e as aves; na fase de ninfa, também estes e os canídeos; e na fase adulta, os anteriores reservatórios e os ungulados, selvagens ou domésticos[178].

Os *Ixodes* vectores conhecidos da borreliose de Lyme são: *I. ricinus* na Europa e Norte de África, *I. persulcatus* na Europa de Leste e Ásia, *I. scapularis* e *I. pacificus* nos USA e *I. ovatus* no Japão. Vários estudos apontam para a responsabilidade de *Ixodes* das aves (designadamente o *I. uriae*) na difusão mundial de borrélias, sequer ao menos da *Borrelia garinii*[179].

A sintomatologia da borreliose de Lyme é proteiforme (já foi descrito o atingimento de praticamente todos os órgãos e sistemas)[180,181,182,183,184,185], e reconhecem-se as seguintes fases evolutivas:

- *Fase precoce*: a) *Fase precoce localizada*: o eritema migrans constitui o sinal tipificante do início da doença (Fig. 5) – é considerado patognomónico quando observado por um médico experiente –, devendo, todavia, ter-se em consideração que ele está menos vezes presente na Europa do que nos USA, o que guarda relação com as espécies existentes em cada um dos dois continentes (*vide infra*). Esta subfase pode fazer-se acompanhar de sintomatologia de tipo gripal e adenopatias regionais. b) *Fase precoce disseminada*: pode ocorrer envolvimento do foro dermatológico (eritema migrans secundário múltiplo, paniculite, linfocitoma, etc.), músculo-articular (artrite de Lyme intermitente), cardíaco (bloqueios de ramo e miopericardite: cardite de Lyme), neurológico (meningite linfocítica, paralisias dos nervos cranianos, neuropatias periféricas, mielite: neuroborreliose), oftalmológico (conjuntivite, irite, coroidite, pan-oftalmite, edema da papila), etc., etc.
- *Fase tardia*: são susceptíveis de ocorrer acrodermatite crónica atrófica, esclerodermia localizada (morfeia), artrite crónica, encefalomielite crónica, pseudo-tumores cerebrais, quadros psicóticos, sindromas *like*-esclerose múltipla, etc.

Recordemos agora quais as espécies de borrélia consideradas patogénicas: *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* e *B. afzelii*. Se bem que, teoricamente, qualquer das espécies possa produzir os quadros clínicos acima indicados, a verdade é que a *B. burgdorferi* s.s. é mais propensa a produzir quadros de eritema migrans e articulares, a *B. garinii* quadros neurológicos e a *B. afzelii* quadros de acrodermatite crónica atrófica. Ora, nos USA existe apenas a *B. burgdorferi* s.s. (os estudos filogenéticos sugerem que a *B. burgdorferi* s.s. terá sido introduzida na Europa a partir dos USA[186]), enquanto na Europa existem as três espécies apontadas supra[187]: assim, a citação habitual e muitas vezes acrítica de trabalhos médicos dos USA conduz, frequentemente, a imprecisões estatísticas no que respeita à borreliose de Lyme na Europa. Quanto à *B. spielmanii*, recentemente descrita, cautelarmente considerou-se que poderia não ser patogénica, mas a verdade é que já existem vários casos descritos de eritema migrans a ela associados[188]. Relativamente às *B. valaisiana* e *B. lusitaniae*[189,190], não existem ainda provas convincentes da sua patogenicidade. É um facto que esta última borrélia já foi isolada em dois indivíduos, entre nós[191,192], mas tratava-se de casos clinicamente atípicos (nós próprios observámos um desses doentes na nossa consulta hospitalar). Demais, importará notar que a *B. lusitaniae* apresenta uma elevada prevalência em *I. ricinus* em toda a bacia mediterrânica[193,194,195] e mesmo na Europa Central[196], e que em Portugal supera largamente as demais borrélias ou surge mesmo como o único espiroquetídeo presente em certas regiões, especialmente a sul do país[197,188,189,200]. Tomemos alguns exemplos da relevância da *B. lusitaniae* na região mediterrânica (não só). Sofia Núncio-Soares: em "(...) *120 exemplares [de carraças] estudados (...), a análise com enzimas de restrição e a análise dos perfis de restrição obtidos confirmou que se tratava [só] de DNA de* B. lusitaniae. (....)"; nos estudos que efectuou na Madeira, em 89 carraças positivas para borrélia encontrou: *B. burgdorferi* s.s.: 1,1%; *B. afzelii*: 1,1%; *B. garinii*: 4,5%; *B. valaisiana*: 1,1%; *B. lusitaniae*: 92,1%[197]. Bertolotti e colab., na Toscânia (Itália) chegaram aos seguintes resultados: "(...) Borrelia lusitaniae *accounted for 82.9% of positive samples, followed by* B. garinii *(9.8%),* B. afzelii *(2.4%) and* B. burgdorferi *s.s. (2.4%).* (...)"[194] E na Eslováquia, apurou-se o seguinte: "(...) *The most frequently detected genospecies [skin biopsy specimens collected from lizards] was B. lusitaniae (77.9%–94.7%).* (...)"[201] Atente-se ainda que, por exemplo, num estudo

sero-epidemiológico de campo de que fomos colaboradores, 9,7% de indivíduos rurícolas *saudáveis* apresentavam anticorpos anti-*Borrelia*[202]. Neste contexto epidemiológico, verosimilmente será possível isolar borrélias putativamente não patogénicas em indivíduos saudáveis da região mediterrânica ou em indivíduos que possam ter sintomatologia dependente de outra qualquer etiologia. A conclusão óbvia é que são necessários ainda mais estudos antes de, com segurança, se pretender atribuir carácter patogénico à *B. lusitaniae*. Pessoalmente, acrescentaremos: talvez a *B. lusitaniae* só se revista de carácter patogénico em certos terrenos imunogenéticos (*vide infra*, "Considerandos Finais").

Ainda em relação a esta borrélia, uma questão pertinente e actual respeita à dilucidação dos seus principais reservatórios. Alguns estudos provaram a manifesta importância de certas espécies de lagartixas como seus reservatórios[201,203]. Todavia, um outro estudo mostrou que as aves assumem particular relevância, quer como reservatórios quer como disseminadoras da *B. lusitaniae*[196]. Assim, compreende-se a ampla difusão que a *B. lusitaniae* apresenta na Europa, Norte de África e mesmo no Próximo Oriente (Turquia[195])

Do ponto de vista da casuística nacional, o primeiro caso português de borreliose de Lyme foi por nós descrito, em colaboração, em 1989[204]. Durante algum tempo, esta zoonose foi quase só descrita no Alentejo[1,80,182,184,205,206,207], o que levou a supor-se que aqui pudessem existir condições especiais para a manutenção do ciclo natural da doença[202], mas estudos subsequentes vieram mostrar que assim não era. Aliás, sendo o *I. ricinus* uma carraça que tem por habitat regiões florestadas e húmidas[208] (daí que Stanek e colab.[121] e Fournier P-E e colab.[122] tenham ido ao extremo de considerar o *I. ricinus* inexistente no sul da Península Ibérica), plausivelmente a borreliose de Lyme deverá aumentar de incidência no País de sul para norte, logo as regiões xerófitas do Alentejo deverão ser as de menor incidência.

Quanto à globalidade do nosso território, refira-se, por exemplo, que em 12 535 amostras de sangue enviadas para o CEVDI-INSA por suspeita de Lyme, no período de 1990 a 2004, 628 (5%) apresentavam anticorpos para *Borrelia*[209]. Infelizmente, a disparidade de amostras referenciadas ao CEVDI-INSA por cada distrito não permite retirar ilações válidas sobre as zonas de maior incidência no País. Por exemplo, do distrito de Braga o CEVDI-INSA só dispôs de um único soro, que foi negativo[197,209], mas este foi o distrito que mais casos de borreliose de Lyme declarou oficialmente: dos 22 casos declarados no quinquénio 2000-2004, 13 (59,1%) correspondiam a Braga (*Doenças de Declaração Obrigatória*). Aliás, num estudo em 910 *dadores de sangue* da região de Braga, 42 amostras (4,6%) apresentavam anticorpos anti-*Borrelia*[210]. Dado que a ocorrência do *I. ricinus* se acentua de sul para norte do país[208], será de presumir – do ponto de vista epidemiológico – que a borreliose de Lyme apresente uma maior incidência efectiva no Centro e Norte de Portugal.

/ 3
Considerandos finais

Supomos ter deixado clara a importância presente das zoonoses emergentes em Portugal e o seu potencial para uma maior incidência futura. Obviamente que uma questão relevante se põe desde logo: na generalidade dos nossos médicos que praticam clínica (médicos de família, internistas, infecciologistas, etc.), quais as zoonoses emergentes de que eles têm real conhecimento? Esta questão remete para dois outros pontos fulcrais: nas nossas Universidades, quais as zoonoses reemergentes e emergentes que foram objecto de ensino?; e, uma vez que na generalidade das Universidades essa lacuna não foi preenchida, que esforço de actualização tem sido feito sobre aquelas patologias? – pelos próprios médicos, pelas instituições de ensino que os formaram e que deveriam assumir também a sua "reciclagem" periódica, quiçá pelos colégios de especialidades da Ordem dos

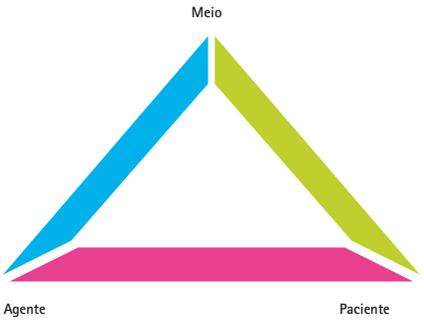


Figura 6 – Os três vectores essenciais na "Abordagem Clínica Integrada"

Médicos, etc. Demais, a prática da clínica infecciológica (que não só) carece de uma abordagem multidisciplinar, holística, que não é contemplada na formação ministrada nas nossas faculdades de Medicina, em que as várias disciplinas são ensinadas de forma compartimentada. Pensemos um pouco, epistemologicamente, na praxis clínica:

- Que Medicina temos nós nos dias de hoje? Temos uma "*Medicina Curativa*": o objectivo do médico é formular um diagnóstico para, de imediato, tentar "curar" o doente" – na Infecciologia, em geral é logo a "artilharia" dos antibióticos que é usada.
- E que Medicina teremos nós no futuro? Uma "*Medicina Preditiva*": à nascença, será feito um estudo genético de cada indivíduo, e algumas potenciais doenças serão objecto de correcção, pela Engenharia Genética e pela Nanotecnologia (*verbi gracia*, a utilização de nanopartículas como vectores de DNA até ao núcleo de células específicas); outras doenças, não susceptíveis de correcção, implicarão a adopção de medidas profiláticas adequadas: por exemplo, se um indivíduo portador dos haplotipos HLA-DR2 ou HLA-DR4 contrair uma borreliose de Lyme, irá desenvolver um quadro clínico grave, e, como tal, profilaticamente deverá ser aconselhado a não optar por uma profissão que o exponha ao contacto com carraças, devendo ainda proteger-se com a vacina contra a borreliose de

Lyme (que existe nos USA, mas que não é utilizável na Europa dada a diversidade de espécies do complexo Lyme que existe no nosso continente).

Ora, enquanto a "*Medicina Preditiva*" não nos é acessível, podemos (devemos) optar por uma "*Medicina Integrada*" – pela qual temos pugnado[211,212] –, que implica uma abordagem abrangente da prática médica e em que deverão ser considerados os seguintes vectores (Fig. 6):

a) *Meio*. Aqui, põe-se o problema crucial dos reservatórios e dos vectores zoonóticos, o que vale dizer que a formação em Ecologia e Epidemiologia é essencial para o médico. Deverá a Ecologia ser ou não ensinada nos cursos de Medicina, em especial na vertente das alterações climáticas, que determinam a proliferação de reservatórios e vectores?! E quanto à Epidemiologia: entre nós, um indivíduo a quem se ensina a determinar um χ^2 ou um desvio padrão é logo tido como conhecedor de Epidemiologia. Simples equívoco, obviamente, uma vez que se confunde Estatística e Epidemiologia: um estatístico não sabe em geral Epidemiologia, se bem que um epidemiologista tem de saber também Estatística.

b) *Agente*. Como já dito, a grande maioria dos agentes infecciosos de que falámos (e muitos outros mais) não são simplesmente objecto de estudo nas universidades. Outrossim, o que nos foi ensinado em matéria de especiação e subespeciação? Ora, por exemplo, não basta saber-se que um indivíduo possui uma borreliose de Lyme, uma vez que ser contagiado por uma *B. burgdorferi* s.s. é uma coisa, enquanto ser contagiado por uma *B. garinii* – com os seus quadros de neuroborreliose, em geral graves – será outra. Ou ainda: desenvolver uma febre exantemática mediterrânica pela estirpe *R. conorii conorii* ou pela estirpe *R. conorii israelensis* determinará, como visto *supra*, quadros clínicos de gravidade e mortalidade diversas. Assim, o conhecimento da expressão fenotípica de duas espécies ou estirpes diferentes é crucial para as opções terapêuticas a adoptar em cada caso clínico.

c) *Paciente*. Nas nossas universidades, nada nos foi ensinado sobre Genética aplicada à Infecciologia e à Parasitologia. Todavia, a problemática da especiação e da subespeciação, associada ao terreno imunogenético do paciente, determinará que um indivíduo contagiado por um dado agente infeccioso possa nem sequer desenvolver sintomatologia, possa fazer um quadro frustre ou possa apresentar uma forma grave da doença que evolua rapidamente para o *exitus*. Ora, o conhecimento do terreno imunogenético de cada paciente constitui uma questão major: por exemplo, os indivíduos com défices de glucose-6-fosfato-desidrogenase que são infectados por *R. conorii*, frequentemente acabam por falecer; na infecção por *Hantavirus*, os pacientes portadores do haplotipo HLA-B27 apresentarão um curso benigno da doença[213], enquanto os portadores do haplotipo HLA-B8 desenvolverão formas muito graves de nefropatia epidémica, a necessitar de rápido e intenso suporte hemodialítico, susceptíveis de evoluírem para a insuficiência renal crónica[214]; na infecção por *B. burgdorferi* s.l., os indivíduos que têm no seu património imunogenético os alelos HLA-DR2 ou HLA-DR4 desenvolverão formas severas de artropatias, com tendência evolutiva para a cronicidade[215], e os indivíduos com alelos HLA-A2 e HLA-Cw3 terão tendência a fazer quadros de neuroborreliose[216]; na infecção pelo vírus da hepatite C, 15 a 20% dos infectados, por serem portadores de determinados genotipos, têm um quadro clínico auto-limitado[217,218]; no célebre exemplo de certas prostitutas de Nairobi (Kenya), não obstante elas estarem repetidamente expostas ao vírus HIV, não desenvolvem quadros de SIDA devido ao seu património imunogenético[219], etc., etc. Pretendemos com isto significar que a prática de uma Medicina actual e diferenciada implica que o clínico deverá ter em consideração, entre outros aspectos, *também* o polimorfismo genético de cada um dos seus pacientes.

As implicações práticas do que acima dissemos parecem-nos óbvias. Atenhamo-nos, por exemplo, à problemática da terapêutica: a tendência imediata nos nossos dias é, muitas vezes, declinar-se na chamada "Medicina Baseada na Evidência" a "decisão" da terapêutica a adoptar. Obviamente que a "Medicina Baseada na Evidência" é um instrumento de grande importância em determinadas circunstâncias e em determinadas especializações, *v. g.* nas Unidades de Cuidados Intensivos, em que o intensivista tem de tomar rapidamente uma decisão, "a quente", e que, portanto, se apoia em *guidelines* que já deram provas em grandes séries estatísticas. Todavia, na prática da nossa clínica quotidiana, enquanto internista e infecciologista, nós não abdicamos do direito (obrigação) de entender que "cada caso é um caso" e, como tal, exercermos a nossa capacidade de discernimento frente ao doente específico que temos de tratar. Não existem normas nenhumas da "Medicina Baseada na Evidência" que nos explicitem como deveremos tratar casos de infecções por *R. conorii israelensis* ou de borreliose de Lyme ou de hantaviroses com os terrenos imunogenéticos que indicámos supra. Assim, deveremos ser nós, numa *abordagem holística e integrada*, que temos a obrigação de decidir, *em cada caso concreto*, qual a opção terapêutica a fazer, a sua intensidade e a sua duração. "(...) *The limits to medical evidence continue to limit the ambit of evidence-based medicine.* (...)"[220] Ou, parafraseando o poeta Andrew Lang (1844-1912): "*Eles [os cultores de uma "Medicina Baseada na Evidência" acrítica] usam as estatísticas como um bêbado usa um candeeiro eléctrico: para se apoiarem e não para se iluminarem".*

Para terminar, restará lembrar que, em relação aos nossos conhecimentos sobre a Medicina em geral e sobre as zoonoses emergentes em particular, impõe-se reconhecer as reais limitações do nosso saber médico actual: "(...) *Clinical medicine seems to consist of a few things we know, a few things we think we know (but probably don't), and lots of things we don't know at all.* (...)"[220]

/ Bibliografia

1. Burwell CS. In: Julian DG. *Cardiology*, second ed. London: Baillière Tindall, 1975.
2. Lederberg J. *Infectious disease – a threat to global health and security*. JAMA 1996; 276(5): 417-9.
3. Cohen ML. "Changing patterns of infectious disease". *Nature* 2000; 406: 762-7.
4. Russel P. F. "Nation-wide malaria eradication projects". *An Inst Med Trop* 1952; 9(2): 331-8.
5. Edington J. "Pathology of Malaria in West Africa". *BMJ* 1967; 1: 715-8.
6. Falkow S. "The microbe's view of infection". *Ann Intern Med* 1998; 129(3): 247-8.
7. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. "Risk factors for human disease emergence". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356(1411): 983-9.
8. Kruse H, Kirkemo A-M, Handeland K. "Wildlife as source of zoonotic infections". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(12): 2067-72.
9. David de Morais JA. "Helmintíases Intestinais Endémicas na Freguesia de Monsaraz (Alto Alentejo). Subsídios para o seu conhecimento epidemiológico". Lisboa: *Infecon*, 1984.
10. David de Morais JA. "Nosografia do distrito de Évora: estudos prospectivos de campo". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1997; 20(1): 5-14.
11. David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1998.
12. David de Morais JA. *A Transumância de Gados Serranos e o Alentejo*. Évora: Câmara Municipal de Évora, 1998.
13. Mattiucci S, David de Morais JA, Arru E, D'Amelio S, Orecchia P, Paggi L. "Genetic homogeneity within *Echinococcus granulosus* from sheep and cattle of portuguese and italian origin". *Archivos de la Hidatidosis* (XV Extraordinary Congress for the Celebration of the 50 years of Asociación Internacional de Hidatidología, Rome) 1991; 30: 875-8.
14. Meer-Scherrer L, Adelson M, Mordechai E, Lottaz B, Tilton R. "*Babesia microti* infection in Europe". *Current Microbiology* 2004; 48(6): 435-7.
15. Gelfand JA. Babesia, pp. 2119-21. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, edts. *Principles and Pratice of Infectious Diseases*, 3ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1990.
16. Centeno-Lima S, do Rosario V, ParreiraR, Maia AJ, FreudenthalAM, NijhofAM et al. "A fatal case of human babesiosis in Portugal: molecular and phylogenetic analysis". *Trop Med Intern Health* 2003; 8: 760-4.
17. Herwaldt BL, Guy de Bruyn, Pieniazek NJ, Homer M, Lofy K, Slemenda SB et al. "Babesia divergens-like infection, Washington State". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4): 622-9.
18. MMWR. "Update: Outbreak of Rift Valley Fever - Saudi Arabia, August-November 2000". *JAMA* 2000; 284: 2989-90.
19. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Silvi G et al. "Chikungunya in north-eastern Italy: a summing up of the outbreak". *Eurosurveillance* 2007; 12 (11): E071122.2.
20. Schwarz TF, Jager G, Gilch S, Pauli C, Eisenhut M, Nitschko H et al. "Travel-related vector-borne virus infections in Germany". *Arch Virol Suppl* 1996; 11: 57-65.
21. Woodruff AW, Bowen ET, Platt GS. "Viral infections in travellers from Africa". *BMJ* 1978; 1: 956-8.
22. Smithburn KC, Taylor RM, Rizk F, Kader A. "Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt". *Am J Trop Med Hyg* 1954; 3 (1): 9-18.
23. Filipe AR, David de Morais JA. "Anticorpos contra arbovírus e vírus de origem muróide (*Hantavirus*) na população do Vimieiro (Alto Alentejo)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1986; 9 (2): 31-43.
24. Ehrnst A, Peters CJ, Niklasson B, Svedmyr A, Holmgren B. "Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after visit to Portugal". *Lancet* 1985; 25: 1212–3.
25. Schwars TF, Jager G, Gilch S, Pauli C. "Serosurvey and laboratory diagnosis of imported sandfly fever virus, serotype Toscana, infection in Germany". *Epidemiol Infect* 1995; 114(3): 501-10.
26. Nicoletti L, Verani P, Caciolli S, Ciufolini MG, Renzi A, Bartolozzi D et al. "Central nervous system involvement during infection by Phlebovirus toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988)". *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45(4): 429-34.
27. Santos L, Simões J, Costa R, Martins S, Lecour H. "Toscana virus meningitis in Portugal, 2002-2005". *Euro Surveillance* 2007 ; 12(6): pii=715.
28. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marí J-M, Nicoletti L, Papa A, Sánchez-Seco MP et al. "Emergence of Toscana virus in Europe". *Emerg Infect* Dis 2005; 11 (11): 1657-63.
29. Jia X-Y, Briese T, Jordan I, Rambaut A, Chi HC, Mackenzie JS et al. "Genetic analysis of *West Nile* New York 1999 encephalitis virus". *Lancet* 1999; 354: 1971-2.
30. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, Garcia GB, Vissani A, Trono K et al. "*West Nile* virus isolation from equines in Argentina, 2006". *Emerg Infect Dis* 2006; 10: 1559–61.
31. Anónimo. *Expresso*, 31 de Julho de 2004, p. 8.
32. Connell J, McKeown P, Garvey P, Cotter S, Conway A, O'Flanagan D et al. "Two linked cases of West Nile virus (WNV) acquired by Irish tourists in the Algarve, Portugal". *Eurosurveillance* 2004; 8 (32): pii 2517.
33. www.nathnac.org/travel/factsheets/west_nile.htm (consultado em Junho de 2009).
34. Hubálek Z, Halouzka J, Juricová Z, Sebesta O. "First isolation of mosquito-borne West Nile virus in the Czech Republic". *Act Virol* 1998; 42: 119-20.
35. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelecu N. "West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania". *Lancet* 1998; 352: 767-71.
36. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M et al. "West Nile virus-associated flaccid paralysis". *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (7): 1021-7.
37. Murray KO, Resnick M, Miller V. "Depression after infection with West Nile virus". *Emerg Infect* Dis 2007; 13(3): 479-81.
38. Anónimo. *National Geographic* (edição portuguesa), Junho de 2008.
39. Loeb M, Elliott SJ, Gibson B, Fearon M, Nosal R, Drebot M et al. "Protective behavior and West Nile virus risk". *Emerg Infect Dis* 2005; 11 (9): 1433-6.
40. Filipe AR. "Isolation in Portugal of West Nile virus from *Anopheles maculipennis* mosquitoes". *Acta Virol* 1972; 16: 361.
41. Filipe AR, Sobral M, Campaniço FC. "Encefalomielite equina por arbovírus. A propósito de uma epizootia presuntiva causada pelo vírus West Nile". *Rev. Port Ciênc Veter* 1973; 68 (426): 90-101.
42. Formosinho PMP. "Vírus Transmitidos por Artrópodes em Portugal. Contribuição para o Estudo do Género *Flavivirus*". Lisboa: Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, 2004 (tese de doutoramento).
43. Formosinho P, Santos-Silva MM, Santos A, Melo P, Encarnação V, Santos N et al. "O vírus West Nile em Portugal – estudos de vigilância epidemiológica". *Revista Portuguesa Ciências Veterinárias* 2006; 101 (557-8): 61-8.
44. Filipe AR. "Serological survey for antibodies to arboviruses in the human population of Portugal". *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1974; 68(4): 311-4.
45. Filipe AR, Rebelo de Andrade H. "Arboviruses in the Iberian Peninsula". *Acta Virol* 1990; 34: 582-91.
46. Filipe AR. "Vírus do grupo antigénico Thogoto: isolamento em Portugal a partir de Ripicephalus sanguineus (Vila Viçosa)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1982; 5 (5-6): 279-81.
47. Filipe AR, Peleteiro MC, Monath TP, Calisher CH. "Pathological findings in mice infected with *Thogoto virus*, a tick-borne orthomyxovirus". *Acta Vir* 1986; 30: 337-40.
48. Filipe AR. "Viroses transmitidas por artrópodos (arbovírus e outros)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1980; 3(1-2): 87-97.
49. Filipe, AR, Casals J. "Isolation of Dhori virus from *Hyalommna marginatum* ticks in Portugal". *Intevirology* 1979; 11: 124-7.
50. Filipe AR, Calisher CH, Lazuick J. "Antibodies to Congo-Crimean haemorrahagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal". Acta Vir 1985; 29 (4): 324-8.

51. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. "Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8): 1465-7.
52. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou et al. "Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001". *Eur J Clin Microbiol* Infect Dis 2002; 21(8): 603-6.
53. Filipe AR. "A família *Bunyaviridae* e os vírus das febres hemorrágicas". Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas 1994; 17(1): 27-31.
54. Simões B. "Avestruzes com doença perigosa para o homem". *Público*, 21 de Julho de 1998: 17.
55. Frota J. "Importação de avestruzes. Vírus mortal dita suspensão". *Expresso* (2º Caderno), 25 de Julho de 1998: 1 e 3.
56. Wenzel RP. "A new *Hantavirus* infection in North America". *N Eng J Med* 1994; 330(14): 1004-5.
57. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki S et al. "Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease". *N Eng J Med* 1994; 330(14): 949-55.
58. David de Morais JA, Alves MJ, Filipe AR, Pires C. "Evidência epidemiológica e clínica da provável presença de *Hantavirus* na região do Alentejo". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas 1996*; 19(3-4): 213-8.
59. Filipe AR, Andrade HR, Sommer AI, Traavik T. "Hantaviral antigens and antibodies in wild rodents in Portugal". *Acta Virol* 1991; 35: 287-91.
60. Monteiro J, Mesquita M, Alves MJ, Filipe AR. "Febre hemorrágica com síndroma renal. Primeiro caso clínico diagnosticado em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1993; 16(3): 209-14.
61. David de Morais JA, Páscoa B, Sousa A, Menezes C. "Infecção por *Hantavirus*, com quadro clínico de falência multi-órgãos". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1998; 21(3): 120-5.
62. Alves MJPF. "Contribuição para o Estudo dos *Hantavirus* em Portugal". Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2001 (tese de doutoramento).
63. Nims RM, Ferguson JA, Walker JL, Hilderbrandt PK, Huxsoll DL, Reardon MJ et al. "Epizootiology of tropical canine pancytopenia in Southeast Asia": *J Am Vet Med Assoc* 1971; 158: 53-63.
64. Edlinger EA, Benichou JJ, Labrune B. "Positive *Ehrlichia canis* in Kawasaki disease". *Lancet* 1980; 1(8178): 1146-7.
65. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, Ristic M, Cox D, McDade JE. "Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia". *N Eng J Med* 1987; 316: 853-6.
66. MMWR. "Human ehrlichiosis – United States". *JAMA* 1988; 260(1): 21-2.
67. Dawson JE, Anderson BE, Fishbein DB, Sanchez JL, Goldsmith CS, Wilson KH et al. "Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis". *J Clin Microbiol* 1991; 29(12): 2741-5.
68. Anderson BE, Dawson JE, Jones DC, Wilson KH. "*Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis". *J Clin Microbiol* 1991; 29(12): 2838-42.
69. Chen S-M, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. "Identification of a granulocytotropic ehrlichia species as the etiologic agent of human diseases". *J Clin Microbiol* 1994; 32(3): 589-95.
70. Dumler JS, Walker DH. "Tick-borne ehrlichioses". *Lancet Infectious Diseases*, April 2001: 21-8.
71. Gongora-Biachi RA, Zavala-Velasquez J, Castro-Sansores C, Gonzalez-Martinez P. "First case of human ehrlichiosis in Mexico". *Emerg Infect Dis* 1999;5(3): 481.
72. Martínez MC, Gutiérrez CN, Monger F, Ruiz J, Watts A, Mijares VM et al. "*Ehrlichia chaffeensis* in child, Venezuela". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(3): 519-20.
73. Costa PS, Valle LM, Brigatte ME, Greco DB. "More about human monocytotropic ehrlichiosis in Brazil: serological evidence of nine new cases". *Braz J Infect Dis.* 2006;10:7–10.
74. López J, Rivera M, Concha JC, Gatica S, Loeffeholz M, Barriga O. "Serologic evidence for human ehrlichiosis in Chile". *Rev Med Chil.* 2003;131:67–70.
75. Tomassone L, Nuñez P, Gurtler RE, Ceballos LA, Orozco MM, Kiltron UD et al. "Molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* in *Amblyomma parvum* ticks, Argentina". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(12): 1953-4.
76. Christova I, Van De Pol J, Yazar S, Velo E, Schouls L. "Identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma* and *Ehrlichia* species, and spotted fever group Rickettsiae in ticks from Southeastern Europe". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(9): 535-42.
77. Mediannikov O, Ivanov L, Nishikawa M, Saito R, Sidelnikov Y, Zdanovskaya N et al. "First molecular evidence of *Eherlichia chaffeensis* in *Ixodes persulcatus* ticks in the Russian Far East". *Book of Abstracts.* International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. Ljubljana, Slovenia: Medical Faculty, 2002, P-3.
78. Cao WC, Gao YM, Zhang PH, Zhang XT, Dai QH, Dumler JS et al. "Identification of *Eherlichia chaffeensis* by nested PCR in ticks from Southern China". *J Clin Microbiol* 2000; 38(7): 2278-80.
79. Heo EJ, Park JH, Koo JR, Park MS, Park MY, Dumler JS et al. "Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients". *J Clin Microbiol* 2002; 40(8): 3082-5.
80. Shibata S, Kawahara M, Rikihisa Y, Fujita H, Watanabe Y, Suto C, Ito T. "New Ehrlichia species closely related to *Ehrlichia chaffeensis* isolated from *Ixodes ovatus* ticks in Japan". *J Clin Microbiol* 2000; 38(4): 1331-8.
81. Ndip LM, Ndip RN, Ndive VE, Awuh JA, Walker DH, McBride JW. "Ehrlichia species in *Rhipicephalus sanguineus* ticks in Cameroon". *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7(2): 221-7.
82. Santos AS, Santos-Silva MM, Almeida VC, Bacellar F, Dumler JS. "Detection of *Anaplasma phagocytophilum* DNA in *Ixodes* ticks (Acari: *Ixodidae*) from Madeira Island and Setúbal District, Mainland Portugal". *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9): 1643-8.
83. Santos AS, Santos-Silva MM, Sousa R, Bacellar F, Dumler JS. "PCR-based survey of *Anaplasma phagocytophilum* in Portuguese ticks (Acari: Ixodidea)". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 127-45 (tese de doutoramento).
84. Santos AS, Gomes J, Nunes T, Formosinho P, Agrícola R, Portas M et al. "Serological survey and molecular detection of *Anaplasma phagocytophilum* infection in Portuguese horses". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 171-81 (tese de doutoramento).
85. Santos AS, Amaro F, Santos-Silva MM, De Sousa R, Mathias ML, Ramalhinho MG et al. "Detection of antibodies against *Anaplasma phagocytophilum* in wild-rodents, Portugal". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 151-68 (tese de doutoramento).
86. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. "First european case of ehrlichiosis". *Lancet* 1991; 338: 633-4.
87. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. "Ehrlichiose humana: primeiro caso diagnosticado na Europa (Portugal)". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1992; 15(1): 59-63.
88. Saz JV, Dawson JE, Bacellar F, Merino FJ, Filipe AR. "A propósito de la ehrlichiosis humana en España". *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 1994; 12(7): 357-8.
89. Pierard D, Levtchenko L, Dawson JE, Lauwers S. "Ehrlichiosis in Belgium". *Lancet* 1995; 346 (8984): 1233-4.
90. Nuti M, Serafini DA, Bassetti D, Ghionni A, Russino F, Rombolà P et al. "Ehrlichia infection in Italy". *Emerg Infect Des* 1998; 4(4): 663-5.
91. Keysary A, Amram L, Keren G, Sthoeger Z, Potasman I, Jacob A et al. "Serologic evidence of human monocytic and granulocytic ehrlichiosis in Israel". *Emerg Infect Dis* 1999; 5(6): 773-8.
92. Uhaa IJ, MacLean JD, Greene CR, Fishbein DB. "A case of human ehrlichiosis acquireed in Mali: clinical and laboratory findings". *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46(2): 161-4.
93. Brouqui P, Le Cam C, Kelly PJ, Laurens R, Tounkara A, Sawadogo S et al. "Serologic evidence for human ehrlichiosis in Africa". *European Journal of Epidemiology* 1994; 10(6): 695-8.

94. Santos AS, De Sousa R, Lopes de Carvalho I, Núncio MS, Dumler JS, Bacellar F. "Six years of Anaplasmataceae serodiagnosis in humans. Data from a state laboratory, Portugal". In: Santos ASP. *Anaplasma phagocytopilum* and human granulocytic anaplasmosis in Portugal. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2007: 217-240 (tese de doutoramento).
95. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh T-C, Wu JM, Agüero-Rosenfeld ME, Schartz I et al. "Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis". *N Eng J Med* 1997; 337: 27-30.
96. Santos AS, Bacellar F, Dumler JS. "Human exposure to *Anaplasma phagocytophilum* in Portugal". *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 100-5.
97. Reiss-Gutfreund RJ. "The isolation of *Rickettsia prowasekii* and *mooseri* from unusual sources". *Am J Trop Med Hyg* 1966; 15: 943-9.
98. Burgdorfer W, Ormsbee RA, Schmidt ML, Hoogstraal H. "A search for the epidemic typhus agent in Ethiopian ticks". *Bull World Health Org* 1973; 48(5): 563-9.
99. Medina-Sanchez A, Bouyer DH, Alcântara-Rodriguez V, Mafra C, Zavala-Castro J, Whitworth T et al. Detection of a typhus group *Rickettsia* in *Amblyomma* ticks in the State of Nuevo Leon, México. Ann N Y Acad Sci 2005; 1063: 327-32.
100. David de Morais JA. "Tifo epidémico em Portugal: um contributo para o seu conhecimento histórico e epidemiológico". *Medicina Interna*; 2008; 15(4): 291-307 (este artigo anula o anterior – *Medicina Interna*; 2008; 15(3): 214-30 – que continha várias gralhas).
101. Stein A, Purgus R, Olmer M, Raoult D. "Brill-Zinsser disease in France". *Lancet* 1999; 353(9168): 1936.
102. Bernabeu-Wittel M, Pachón J, Alarcón A, López-Cortés LF, Viciana P, Jiménez-Mejías ME et al. "Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration: a 17-year study in the south of Spain". *Arch Intern Med* 1999; 159(8): 872-6.
103. Fonseca F, Pinto MR. "Tifo exantemático. II – Tifo endémico ou murino". *Medicina Contemporânea* 1942; 60(13): 201-7.
104. Pinto MRC. "Tifo Murino". Lisboa: IPO e Instituto Bacteriológico Câmara Pestana, 1945.
105. André E, Correia R, Castro P, Neto M, Rola J et al. "Tifo murino em Portugal". *Acta Médica Portuguesa* 1998; 11: 81-5.
106. Godinho F, Soares M, Soares I, Abecassis P. "Tifo murino: uma infecção esquecida". *Medicina Interna* 2002; 9(1): 17-20.
107. Freitas L, Freitas E, Barros A, Bacellar F, Fraga C, Almeida V et al. "Murine typhus: an outbreak in Madeira archipelago". *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter* 1996; 15(9): 64-6.
108. Caldeira P, Freitas L, Bacellar F, Filipe A, Barros A, Freitas E et al. Tifo murino, o renascer de uma velha doença. "Setúbal: IV Simpósio Ibérico sobre Ixodoidea e Enfermidades Transmissíveis", *Livro de Resumos*, 1998.
109. Bacellar F, Lencastre I, Filipe AR. "Is murine typhus re-emerging in Portugal?" *Euro Surveill* 1998; 3(2): 18-20.
110. Rita de Sousa, Fournier PE, Santos-Silva M, Bacellar. "Detecção molecular de Rickettsia felis, Rickettsia typhi e de Bartonella elizabethae em pulgas". *Acta Parasitológica Portuguesa* 2005; 12(1-2): 263.
111. Ruiz-Beltrán R, Herrero-Herrero JI, Martín-Sanchez AM, Criado-Gutiérrez LA. "Role of lagomorpha in the wild cycle of *Rickettsia conorii* in Salamanca (Spain)". Eur J Epidemiol *1992; 8(1): 136-9.*
112. Fernández-Soto *P*, Pérez-Sánchez *R*, Álamo-Sanz R, Encinas-Grandes A. "Spotted fever group Rickettsiae in ticks feeding on humans in Northwestern Spain: is *Rickettsia conorii* vanishing?" *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 331-333.
113. Matsumoto K Brouqui P, Raoult D, Parola P. "Experimental infection models of ticks of the *Rhipicephalus sanguineus* group with *Rickettsia conorii". Vector Borne Zoonotic Diseases* 2005; 5(4): 363-372.
114. Rovery C, Brouqui P, Raoult D. "Questions on mediterranean spotted fever a century after its discovery". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(9): 1360-7.
115. Arenas EE, Creus BF, Cueto FB, Porta FS. "Climatic factors in resurgence of mediterranean spotted fever". *Lancet* 1986; 1(8493): 1333.
116. Anónimo. "Epidemia de typho". *Med Contemporânea* 1918; (16): 127.
117. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. "Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases". *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35(4): 845-50.
118. Yagupsky P, Wolach B. "Fatal Israeli spotted fever in children". *Clin Infect Dis* 1993; 17(5): 850-3.
119. Regev-Yochay G, Segal E, Rubinstein E. "Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: possible determinant for a fulminant course of Israeli spotted fever". *IMAJ* 2000; 2: 781-2.
120. Jorge R. "La fièvre exanthématique (fièvre escharo-nodulaire) et son apparition au Portugal". *Lisboa Médica* 1930; 7(8): 433-54.
121. Stanek G, Satz N, Strle F, Wilske B. "Epidemiology of Lyme Borreliosis", pp. 358-70. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
122. Fournier P-E, Grunnenberger F, Jaulhac B, Gastinger G, Raoult D. "Evidence of infection in humans with *Rickettsia helvetica* in Eastern France". *Emerg Infect Dis* 2000; 6(4): 389-92.
123. David de Morais JA, Bacellar F, Franca S, Filipe A, Azevedo F. "Isolamento e caracterização de *Rickettsia conorii* num caso clínico fulminante, sem escara de inoculação nem exantema". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1996; 19(1-2): 110-6.
124. Editorial. "Bitten, hot, and mostly spotty". *Lancet* 1991; 337; 143-4.
125. Rita de Sousa, Nóbrega SD, Bacellar F, Torgal J. "Mediterranean spotted fever in Portugal. Risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients". *Ann N Y Acad Sci* 2003; 990: 285-94.
126. Bacellar F, Beati L, França A, Poças J, Regnery R, Filipe A. "Israeli spotted fever Rickettsia (*Rickettsia conorii* complex) associated with human disease in Portugal". *Emerg Infect Dis* 1999; 5(6): 835-6.
127. Giammanco GM, Vitale G, Mansueto S, Capra G, Caleca MP, Ammatuna P. "Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, the causative agent of Israeli spotted fever, in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study". *J Clin Microbiol* 2005; 43(12): 6027-31.
128. Rita de Sousa, França A, Nóbrega SD, Belo A, Amaro M, Abreu T et al. "Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients". *J Infect Dis* 2008; 198: 576-85.
129. Martins MC, Olim G, Melo J, Magalhães HA, Rodrigues MO. "Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance, and control". *J Med Genet* 1993; 30(3): 235-9.
130. Alcantara VE, Bouyer DH, Valbuena G, Feng H, Walker DH. "The effect of treatment of rickettsial infection with sulfamethoxazole". Ljubljana, Slovenia: *Book of Abstracts*, International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, 2002(0-22): 30.
131. Rita de Sousa. "Sobre a Realidade Epidemiológica da Febre Escaro-Nodular em Portugal. Identificação de Factores de Risco de Morrer em doentes do Distrito de Beja". Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências Médicas, 2001: 91 (tese de mestrado).
132. Lewin MR, Bouyer DH, Walker DH, Musher DM. "*Rickettsia sibirica* infection in members of scientific expeditions to northern Asia". *Lancet* 2003; 362: 1201-2.
133. Raoult D, Brouqui P, Roux V. "A new spotted-fever-group rickettsiosis". *Lancet* 1996; 348(9024): 412.
134. Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. "Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature". *Clin Infect Dis* 2005; 40(10): 1435-44.
135. Rita de Sousa, Barata C, Vitorino L, Santos-Silva M, Carrapato C, Torgal J et al. "*Rickettsia sibirica* isolation from a patient and detection in ticks, Portugal". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(7): 1103-8.
136. Rita de Sousa, Duque L, Anes M, Poças J, Torgal J, Bacellar F et al. "Lymphangitis in a Portuguese patient infect with *Rickettsia sibirica". Emerg Infect Dis* 2008; 14(3): 529-31.
137. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. "Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death". *Lancet* 1999; 354: 1169-73.

138. Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, Erikssom I, Nilsson L, Lindquist O. "Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis". *J Infect Dis* 2002, 185(8): 1128-38.
139. Planck A, Eklund A, Grunewald J, Vene S. "No serological evidence of *Rickettsia helvetica* infection in Scandinavian sarcoidosis patients". *Eur Resapir J* 2004; 24: 811-3.
140. Fournier P-E, Allombert C, Supputamongkol Y, Caruso G, Brouqui P, Raoult D. "Aneruptive Fever Associated with Antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand". *J Clin Microbiol.* 2004; 42(2): 816-8.
141. Figueira, FCB. "Rickettsias Isoladas em Portugal. Contribuição para a Identificação e Classificação de Estirpes". Évora: Universidade de Évora, 1996 (tese de doutoramento).
142. Anónimo. "Jovem morre subitamente em jogo de futebol". *Público*, 1 de Fevereiro de 2004.
143. Gouriet F, Rolain J-M, Raoult D. "*Rickettsia slovaca* infection, Franc". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3): 521-2.
144. Parola P, Paddock CD, Raoult D. "Tick-borne rickettsioses around the World: emerging diseases challenging old concepts". *Clin Microb Rev* 2005; 18(4): 719-56.
145. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 648-54.
146. Sekeyová Z, Roux V, Xu W, Rehácek J, Raoult D. "*Rickettsia slovaca* sp. nov., a member of the spotted fever group rickettsiae". *Int J Syst Bacteriol* 1998; 48: 1455-62.
147. Bacellar F, Regnery RL, Núncio MS, Filipe AR. "Genotypic evaluation of rickettsial isolates recovered from various species of ticks in Portugal". *Epidemiol Infect* 1995; 114: 169-8.
148. Santos-Silva M, Sousa R, Santos AS, Lopes D, Queijo E, Doreta A et al. "Ticks and tick-borne Rickettsiae surveillance in Montesinho Natural Park, Portugal". *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 137-42.
149. Ibarra V, Blanco JR, Portillo A, Eiros JM, Oteo JA. "*Rickettsia slovaca* infection. DEBONEL/TIBOLA". Logroño, Spain: *Book of Abstracts*, 4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, 2005: O-31.
150. Fernández-Soto P, Encinas-Grandes A, Pérez-Sánchez R. "*Rickettsia aeschlimannii* in Spain: molecular evidence in Hyalomma marginatum and five other tick species that feed on humans". *Emerg Infect Dis* 2003; 9(7): 889-90.
151. Mokrani N, Parola P, Tebbal S, Dalichaouche M, Aouati A, Raoult D. "*Rickettsia aeschlimannii* infection, Algeria". *Emerg Infect Dis* 2008; 14(11): 1814-5.
152. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, Jensenius M, Prioe T, Pina JJ et al. "*Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-saharan Africa". *N Engl J Med* 2001; 344(20): 1504-10.
153. Kelly PJ. "*Rickettsia africae* in the West Indies". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2): 224-6.
154. Beninati T, Genchi C, Torina A, Caracappa S, Bandi C, Lo N. "Rickettsiae in ixodid ticks, Sicily". *Emerg Infect Dis* 2005; 11(3): 509-10.
155. Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola F, Shpnynov S, Brouqui P et al. "*Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno Province, Italy". *Emerg Infect Dis* 2003; 9(3): 329-32.
156. Peters W, Gilles HM. *Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology*, fourth ed. London: Mosby-Wolfe, 1995.
157. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. "Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and Bartonella elizabethae comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales". Int J Syst Bacteriol* 1993; 43(4): 777-86.
158. Chomel BB, Boulouis H-J, Maruyama S, Breitschwerdt EB. "*Bartonella* spp. in pets and effect on human health". *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3): 389-4.
159. Armengol CE, Hendley JO. "Cat-scratch disease encephalopathy: a cause of status epilepticus in school-aged children". *Journal of Pediatrics* 1999; 134(5): 635-8.
160. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J et al. "Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis". *Ann Intern Med* 1996; 125: 646-52.
161. Pape M, Kollaras P, Mandraveli K, Tsona A, Mettallidis S, Nikolaidis P et al. "Occurence of *Bartonella henselae* among human immunodeficiency virus-infected patients". *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1063: 299-301.
162. Tappero JW, Koehler JE. "Bacillary angiomatosis or Kaposi's sarcoma?" *N Eng J Med* 1977; 337(26): 1888.
163. David de Morais JA, Bacellar F, Filipe AR. "Doença da arranhadura do gato com compromisso ósseo em indivíduo imunocompetente: uma forma rara de evolução". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1997; 20(2): 48-53.
164. Zagalo A, Neves N, Ferreira S, Zarcos MM, Rezende T. "Doença da arranhadela do gato: 2 casos clínicos". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 15: 46-7.
165. Berenguer A, Silva F, Cabral J, Aveiro A, Freitas C, Nunes JL et al. "Paralisia facial periférica como forma de apresentação da doença da arranhadela do gato". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 16: 47.
166. Oliveira E, Fontes N, Santos R, Guimarães M, Lemos L, Cruz ME. "Doença da arranhadura do gato – apresentação típica". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 17: 47-8.
167. Rios H, Silva S, Rebimbas S, Rodrigues F, Pinhal M, Flores MM. "Linfadenite – casuística de 5 anos". *Livro de Resumos*. Aveiro: XI Jornadas Nacionais de Infecciologia Pediátrica e I Jornadas Lusófonas de Infecciologia Pediátrica, 2009, P 33: 57-8.
168. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E et al. "Tularemia as a biological weapon". *JAMA* 2001; 285(21): 2763-73.
169. Alibek K. *Biohazard*. New York: Random House, 1999.
170. Santos MA, Aires MS, Luz T, Núncio MS. "Tularémia – Situação actual em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 2003; 2(2, suplemento, 2ª série): 46.
171. Seabra J, Santos MA, Pereira H, Vicente P, Vasconcelo O, Santo A et al. "Prevalência de anticorpos anti-*Francisella tularensis* na população do norte de Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infeciosas* 2003; 2(2, suplemento, 2ª série): 46.
172. Lopes de Carvalho I, Escudero R, García-Amil C, Falcão H, Anda P, Núncio MS. "*Francisella tularensis*, Portugal". *Emerg Infect Dis* 2007; 13(4): 666-7.
173. Bouza JME, Rodríguez-Torres A. "Tularemia". *Rev Clin Esp* 1998; 198: 785-8.
174. Anda P, Segura del Pozo J, García JMD, Escudero R, Peña FJG, Velasco MCL et al. "Waterborne outbreak of Tularemia associated with crayfish fishing". *Emeg Infect Dis* 2001; 7(3 supplement): 575-82.
175. Allue M, Sopeña CR, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, Garcia MJ et al. "Tularaemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update." *Eurosurveillance* 07 August 2008; 13 (32).
176. David de Morais JA. "As borrelioses no sul do País. Perspectiva da Saúde Ambiental". *Rev. Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1991; 14(2): 115-9.
177. David de Morais JA, Lopes de Carvalho I, Núncio MS. "Febre recorrente hispano-africana em Portugal. Escorço histórico e epidémico-clínico". *Medicina Interna* 2007; 14(3): 170-8.
178. Kantor FS. *Disarming Lyme disease. Scientific American 1994*; 271(3): 20-5.
179. Olsen B, Duffy DC, Jaenson TG, Gylfe A, Bonnedahl J, Bergstrom S. "Transhemispheric exchange of Lyme disease spirochetes by seabirds". *J Clin Microbiol* 1995; 33(12): 3270-4.
180. David de Morais JA, Leitão AL, Páscoa BGF, Filipe AR, Núncio MS. "Doença de Lyme A nossa experiência clínica na região do Alentejo". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1992; 15(4): 227-245.
181. David de Morais, JA. "Doença de Lyme. Revisão actualizada". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1994; 17(3): 129-37.
182. David de Morais JA, Abranches J, Parra J, Filipe AR, Núncio MS, Teixeira da Silva MH et al. "Artrite de Lyme. A propósito dos primeiros casos diagnosticados em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1994; 17(3): 183-95.
183. David de Morais JA. "Doença de Lyme: epidemiologia e clínica". *Saúde em Números* (Direcção-Geral de Saúde) 1997; 12(1): 5-7.

184. David de Morais JA, Núncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. "Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1999; 22(3-4): 201-8.
185. Stanek G, Strle F. "Lyme borreliosis". *Lancet* 2003; 362: 1639-47.
186. Baranton G. "Did Christopher Columbus open the way for *Borrelia burgdorferi* sensu stricto to discover the old world?" *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1999; 22(1): 31-5.
187. Hubálek Z, Halouzka J. "Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genomic groups in Europe, a review". *European J Epidem* 1997;13: 951-7.
188. Foldvári G, Farkas R, Lakos A. "*Borrelia spielmanii* erythema migrans, Hungary". *Emerg Infect Dis* 2005; 11(11): 1794-5.
189. Núncio MS, Péter O, Alves MJ, Bacellar RF, Filipe AR. "Isolamento e caracterização de borrélias de *Ixodes ricinus* L. em Portugal". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1993; 16(3): 175-9.
190. Le Fleche A, Postic D, Girardet K, Peter O, Baranton G. "Characterization of *Borrelia lusitaniae* sp. nov. by 16S ribosomal DNA sequence analysis". *International J Systematic Bacteriology* 1997; 47(4): 921-5.
191. Isabel da Franca, Santos L, Mesquita T, Collares-Pereira M, Baptista S, Vieira L et al. "Lyme borreliosis in Portugal caused by *Borrelia lusitaniae*? Clinical report on the first patient with a positive skin isolate". *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(11-12): 429-32.
192. Lopes de Carvalho I, Fonseca JE, Marques JG, Ullmann A, Hojgaard A A, Zeidner N et al. "Vasculitis-like syndrome associated with *Borrelia lusitaniae* infection". *Clin Rheumatol* 2008; 27(12): 1587-91.
193. Sarih M, Jouda F, Gern L, Postic D. "First isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from *Ixodes ricinus* ticks in Marocco". *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003; 3(3): 133-9.
194. Bertolotti L, Tomassone L, Tramuta C, Grego E, Amore G, Ambrogi C et al. "*Borrelia lusitaniae* and spotted fever group Rickettsia in *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in Tuscany, Central Italy". *J Medical Entomology* 2006; 43(2): 159-65.
195. Guner ES, Hashimoto N, Takada N, Imai Y, Masuzawa T. "First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey". *J Med Microbiol* 2003; 52: 807-13.
196. Poupon M-A, Lommano E, Humair P-F, Douet V, Rais O, Schaad M et al. "Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ticks collected from migratory birds in Switzerland". *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(1): 976-9.
197. Núncio-Soares MSCL. "Contribuição para o estudo de borrélias e borreliose de Lyme em Portugal". Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2001 (tese de doutoramento).
198. Kurtenbach K, Simona de Michelis, Sewell H-S, Etti S, Schafer SM, Hails R et al. "Distinct combinations of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies found in individual questing ticks from Europe". *Appl Environ Microbiol* 2001; 67(10): 4926-9.
199. Baptista S, Quaresma A, Aires T, Kurtenbach K, Santos-Reis M, Nicholson M et al. "Lyme borreliosis spirochetes in questing ticks from mainland Portugal". *Int J Med Microbiol* 2004; 293(Suppl. 37): 109-16.
200. Vitorino LR, Margos G, Feil EJ, Collares-Pereira M, Zé-Zé L, Kurtenbach K. "Fine-scale phylogeographic structure of *Borrelia lusitaniae* revealed by multilocus sequence typing". *PLoS ONE* 2008; 3(12): e4002.
201. Majláthová V, Majláth I, Derdáková M, Vichová B, Pet'ko B. "*Borrelia lusitaniae* and green lizards (*Lacerta viridis*), Karst Region, Slovakia". *Emerg Infec Dis* 2006; 12(12): 1895-1901.
202. Núncio MS, David de Morais JA, Filipe AR. "Pesquisa de anticorpos anti-*Borrelia burgdorferi* numa população do distrito de Évora". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosa*s 1992; 15(3): 173-6.
203. Richter D, Matuschka F-R. "Perpetuation of Lyme disease spirochete *Borreli lusitaniae* by lizards". *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(7): 4627-32.
204. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. "Doença de Lyme em Portugal. Caso clínico". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1989; 12(4): 261-76.
205. David de Morais JA. "Ineficácia da terapêutica com tetraciclina na fase precoc da doença de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1992; 15(4): 277-84.
206. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. "Subsídios para o conhecimento clínico-epidemiológico da doença de Lyme no distrito de Évora". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1997; 20(2): 7-14.
207. David de Morais JA, Henriques R. "Paralisia facial periférica aguda: síndroma de Bell *versus* borreliose de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 1999; 22(3-4): 193-6.
208. Dias, JATS. "As Carraças (Acarina-Ixodoidea) da Península Ibérica". Lisboa: Instituto de Investigação Científica Tropical, 1994.
209. Lopes de Carvalho I, Núncio MS. "Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis at the Portuguese National Institute of Health (1990-2004)". *Euro Surveill* 2006; 11(10): 257-260.
210. Lopes MC, Marques A. "Frequência da doença de Lyme numa população de dadores". Braga: Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de S. Marcos, 1997 (policopiado).
211. David de Morais JA. "Abordagem clínica integrada. Considerações a propósito de um caso de hidatidose múltipla grave". *Medicina Interna* 2006; 13(4): 278-88.
212. David de Morais JA. "Epidemiologia clínica da borreliose de Lyme". *Rev. Portuguesa Doenças Infecciosas* 2006; 2(1): 24-30.
213. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietila K, Vapalahti O, Pasternack A et al. "Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by *Puumala* hantavirus". *Scand J Immunol* 1998; 47(3): 277-9.
214. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietila K, Vapalahti O, Pasternack A et al. "Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by *Puumala* hantavirus". *Kidney Int* 1996; 49(1): 217-21.
215. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. "Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 allels". *N Eng J Med*, 1990; 323: 219-23.
216. Bianchi G, Rovetta G. "Differences in Clinical Patterns of Lyme Borreliosis". In: Cevenini R, Sambri V, La Placa M, edit. *Advances in Lyme Borreliosis Research* (Proceedings of the VI International Conference on Lyme Borreliosis). Bologna (Italy): Societá Editrice Esculapio, 1994: 148-51.
217. Diepolder HM, Scholz S, Pape GR. "Influence of alleles on outcome of hepatitis C virus infection". *Lancet* 1999; 354: 2094.
218. Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas H. "Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus". *Lancet* 1999; 354: 2119-24.
219. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJD, Ball TB *et al.* "Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection". *J Infect Dis* 2000, 181: 1581-9.
220. Naylor CD. "Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine". *Lancet* 1995; 345: 840-2.



CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

A Doença Tiroidea Auto-imune nos doentes com infecção pelo VIH

The Autoimmune Thyroid disease in HIV Patients

/ **M. Correia**[1] / **M. Mota**[2] / **F. Rosas Vieira**[3] / **J. Valente**[4]

[1] Interna Complementar Medicina Interna
[2] Assistente Hospitalar Medicina Interna
[3] Responsável da Unidade de Doenças Infecciosas
[4] Director do Serviço de Medicina Interna

Correspondência:

Serviço de Medicina Interna
Centro Hospitalar Gaia e Espinho/EPE; 2009
Rua Quinta Paço de Rei, n.º 65ª, Hab. 601 – Mafamude
4430-183 V. N. Gaia

Telefone: 91 8616599
e-mail: magui_melo@hotmail.com

/ Resumo

A Doença Tiroidea Autoimmune (DTAI) pode ser uma das manifestações tardias da recuperação imunológica (RI) após início da Terapêutica Anti-retrovírica (HAART) em doentes com Infecção por VIH severamente imunocomprometidos.
Alguns estudos têm sido realizados com objectivo de melhor perceber a sua patogénese, que permanece por esclarecer. No entanto, a desregulação imunológica parece ser um factor importante no aparecimento da DTAI.
Os autores apresentam o caso clínico de dois doentes com infecção por VIH que desenvolveram Doença Tiroidea Auto-imune após início de terapêutica com HAART.

Palavras-chave: *VIH; Reconstituição imunológica; tiróide.*

/ Abstract

Thyroid Autoimmune Disease (TAID) can be one of the late manifestations of the Immunologic Recuperation after introduction of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in patients with HIV infection severely immunocompromised.
Some studies are being done to better understand the pathogenesis, that remains unclear.
However, the immunologic deregulation seems to have an important role in the onset of TAID.
The authors present two cases of patients with HIV infection that developed TAID after the introduction of HAART.

Key-words: HIV; immunologic reconstitution; thyroid.



/ Introdução

A Doença Tiroidea Auto-imune (DTAI) pode ser uma das manifestação tardia do Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) após início da Terapêutica Anti-retrovírica (HAART) em doentes com infecção pelo VIH severamente imunocomprometidos.[1]
A respectiva patogénese permanece por esclarecer, embora um estado de desregulação imunológica pareça ser um factor importante no aparecimento de fenómenos de auto-imunidade nos doentes com infecção pelo VIH sob terapêutica anti-retrovírica, nomeadamente da doença tiroidea auto-imune.
Os autores apresentam dois casos clínicos de doentes com infecção pelo VIH que desenvolveram doença tiroidea auto-imune após início de terapêutica anti-retrovírica.

/ Casos clínicos

O *primeiro caso* tratava-se de uma doente com 24 anos de idade, caucasiana, casada, operária fabril, natural e residente em Vila Nova de Gaia, com antecedentes de infecção pelo VIH.
Observada no Hospital de Dia de Doenças Infecciosas (HDDI) a 21 de Maio de 2005 por quadro clínico, com cerca de um mês de evolução, caracterizado por palpitações, tremores, excitabilidade e hipersudorese, mais acentuada nas mãos, com agravamento progressivo. Sem outras queixas associadas.
Dois dias antes da observação no HDDI, recorreu ao Serviço de Urgência por episódio de Fibrilhação Auricular que reverteu após instituição de ß-bloqueante.
Como antecedentes patológicos a doente apresentava infecção pelo VIH diagnosticada em Setembro de 1998. Em 1999 iniciou terapêutica anti-retrovírica, que foi suspensa por má adesão terapêutica. Em Junho de 2003 apresentava linfócitos CD4+ 92 cél/µl e carga vírica 4010 cópias/ml, pelo que foi introduzida novamente, nesta altura, terapêutica anti-retrovírica (didanosina 400mg/d; lamivudina 300mg/d; efavirenz 600mg/d) tendo-se observado uma boa resposta imunológica e vírica. Em Maio de 2005 apresentava linfócitos CD4+ 398 cél/µl e carga vírica indetectável.
Apresentava ainda hipertensão arterial, diagnosticada em Abril de 2004, cujo estudo, realizado na altura, se revelou inconclusivo (função tiroidea normal).
Ao exame objectivo apresentava-se: consciente, colaborante, idade aparente coincidente

com a real. Corada, anictérica, hidratada, apirética, com valores tensionais de 151/86 mmHg, taquicárdica (FC: 120 bpm). Exoftalmia acentuada, glândula tiroidea difusamente aumentada e dolorosa à palpação. À auscultação pulmonar: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. À auscultação cardíaca: sons cardíacos presentes, taquicárdica, rítmica, sem sopros. Abdómen mole, depressível, indolor à palpação, sem organomegálias. Tremor fino das extremidades. Membros inferiores com edemas maleolares ligeiros bilaterais, pulsos radiais e pediosos presentes e simétricos. Exame neurológico normal. Sem outras alterações de relevo no restante exame.

Do estudo realizado: parâmetros do hemograma e bioquímica dentro dos valores normais; função tiroidea alterada com TSH diminuída (<0.01 µUI/ml) e T4L aumentada (>7.70ng/dl), auto-anticorpos anti-tiroideus positivos (Anti-tiroglobulina >3000 UI/mL e Anti-microssomais 537 IU/mL).

Internada no Serviço de Medicina a 01 de Junho de 2005 com os diagnósticos de tempestade tiroidea, doença tiroidea *Auto-imune* e infecção pelo VIH.

Iniciou terapêutica com propiltiouracilo (200mg, po, 4/4h); hidrocortisona (100mg, ev, 8/8h) e propanolol (20mg, po, 8/8h), com melhoria da sintomatologia.

Durante o internamento, realizou ainda uma ecografia tiroidea (03/06/2005) que revelou uma glândula tiroidea aumentada de contornos bem definidos, com ecoestrutura heterogénea e padrão hipervascular bilateral.

A doente teve alta clínica ao 6.º dia de internamento, medicada para ambulatório com tiamasol (10mg, po, 3id), propanolol (40mg, po, 2id), prednisolona (20mg, po, id) e orientada para o HDDI.

A 14 de Junho de 2005 (7 dias após a alta) foi observada no HDDI, apresentando-se nessa altura assintomática e com diminuição da exoftalmia.

Repetiu nessa altura a função tiroidea, mantendo valores de TSH diminuídos (0.01 µUI/ml) mas já com valores de T3L e T4L normais.

O *segundo caso* trata-se de um doente com 35 anos de idade, raça caucasiana, solteiro, desempregado, natural e residente em Sta. Maria da Feira, com antecedentes de infecção pelo VIH.

Observado no Hospital de Dia de Doenças Infecciosas (HDDI) a 17 de Abril de 2006 por quadro clínico caracterizado por emagrecimento de 9kg, irritabilidade, excitabilidade e palpitações. Sem outras queixas associadas.

Como antecedentes patológicos, o doente apresentava infecção pelo VIH diagnosticada em 1998. Desde 2003 seguido nas consultas do HDDI. Apresentava nessa altura linfócitos CD4+ 89 cél/µl, carga vírica 3120 cópias/ml e degradação do estado geral pelo que se introduziu terapêutica anti-retrovírica (didanosina 400mg/d; lamivudina 300mg/d; efavirenz 600mg/d) tendo-se observado uma resposta virológica completa (carga vírica indetectável) mas com escassa recuperação imunológica. Em Setembro de 2005 apresentava linfócitos CD4+ 107 cél/µl e carga vírica indetectável. Apresentava ainda, como antecedentes, Hepatite C crónica e hipoacusia.

Ao exame objectivo apresentava-se: consciente, colaborante, idade aparente coincidente com a real. Corado, anictérico, hidratado, apirético, com valores tensionais de 150/75mmHg, taquicárdico (FC: 110 bpm). Tiróide aumentada, sem nódulos palpáveis. À auscultação pulmonar murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. À auscultação cardíaca: sons cardíacos presentes, taquicárdica, rítmica, sem sopros. Abdómen mole, depressível, indolor à palpação, sem organomegálias. Exame neurológico normal. Sem outras alterações de relevo no restante exame.

Do estudo realizado: Electrocardiograma revelou taquicardia sinusal; parâmetros do hemograma e bioquímica dentro dos valores normais; função tiroidea alterada com TSH diminuída (<0.05 µUI/ml), T4L e T3L aumentadas (5.02 e 22.81 ng/dl respectivamente) e auto-anticorpos anti-tiroideus positivos (Anti-microssomais >1000 UI/mL).

Iniciada terapêutica com tiamisol 10mg 3xdia, prednisolona 40mg/dia e Propanolol 10mg 3xdia. Dez dias depois, referia melhoria da sintomatologia e apresentava já diminuição dos valores da T4L e T3L (2.19 e 6.76 ng/dl, respectivamente).

/ Discussão

A infecção pelo vírus imunodeficiência humana (VIH) causa um declínio das células T CD4+ memória e *naive*, aumento das células T activadas no sangue periférico e disfunção tímica.[1]

Com a introdução da terapêutica anti-retrovírica (HAART) observou-se uma redução da morbilidade/mortalidade nos doentes com infecção pelo VIH, devido à supressão do próprio vírus e à recuperação imunológica (RI) através da repopulação de células T CD4+ que esta induz.[1]

O termo Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) descreve um conjunto de distúrbios inflamatórios associados a um agravamento paradoxal de processos infecciosos preexistentes após o início da HAART. [2]

A probabilidade e a severidade do SRI relacionam-se essencialmente com dois factores: o grau de imunossupressão prévio ao início da HAART e o grau de supressão virológica (diminuição da carga vírica) e recuperação imunológica (aumento das células CD4+) após o início da HAART. [2]

A recuperação típica da contagem de células T CD4+ após o início da HAART é um processo bifásico[1,2,3]: numa primeira fase (*Fase Precoce*), que decorre num período de semanas a alguns meses[1] após o início da HAART, há um aumento das células T CD4+ memória que se presume ser devida à combinação da redução da apoptose linfocitária e a uma redistribuição simultânea dos linfócitos circulantes dos tecidos linfocitários periféricos[2]. A segunda fase (*Fase Tardia*), corresponde a um aumento predominantemente das células T CD4+ *naive* que, provavelmente, se deve à expansão de clones de células T produzidos pelo timo antes do seu declínio funcional relacionado com a idade e/ou secundário à timopoiese[2]. Embora a função do timo diminua com a idade foi recentemente demonstrado que aquele pode manter-se

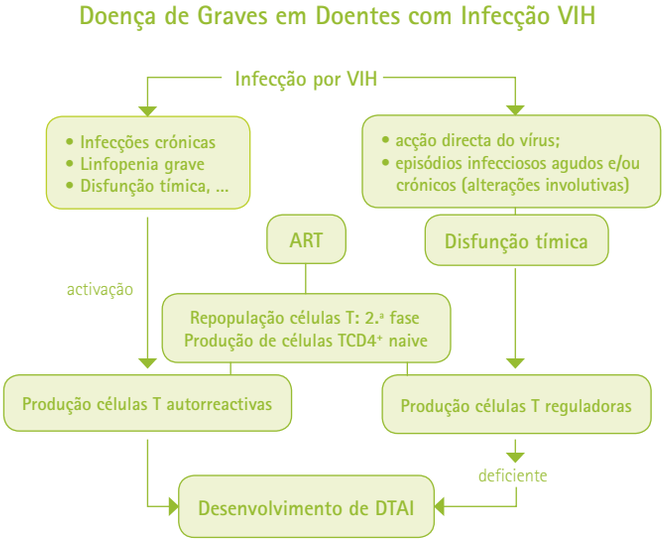


Figura 1 — Mecanismo de desenvolvimento da doença tiroidea auto-imune: *VIH* (vírus imunodeficiência humana); *HAART* (terapêutica anti-retrovírica); *DTAI* (Doença Tiroidea Auto-imune).

funcional nos doentes com infecção pelo VIH[4]. Esta segunda fase tem início após os primeiros 6 meses de terapêutica anti-retrovírica e acompanha-se de alterações nos perfis de produção de citocinas pelas células T helper[1].

Não existe acordo quanto aos critérios de definição de SRI. A maior parte, se não todos os seguintes critérios devem estar presentes para se fazer o diagnóstico de SRI [2]: presença de infecção pelo VIH com imunossupressão severa (normalmente $CD4^+$ <50 células/µL) antes do início da terapêutica anti-retrovírica, excepto no SRI secundário à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* preexistente (pode ocorrer com contagens de células $CD4^+$> 200células/µL); resposta virológica (redução superior a 1 a 2 log da carga vírica) e imunológica (aumento maior ou igual a 2 a 4 vezes na contagem de células T $CD4^+$) à terapêutica anti-retrovírica num período de oito semanas; relação temporal entre o início da HAART e os achados clínicos de doença; presença de manifestações clínicas consistentes com condições inflamatórias; ausência de evidência de resistência, reacções adversas ou má adesão à terapêutica, mal absorção da terapêutica ou sobreinfecção bacteriana.

As manifestações clínicas do SRI estão fortemente relacionadas com o tipo e localização de infecções oportunistas preexistentes, que podem ou não ter tido tradução clínica antes do início da terapêutica[2]. As manifestações infecciosas tendem a ocorrer numa fase mais precoce após o início da terapêutica, coincidindo com a primeira fase de repopulação das células T $CD4^+$ (células memória)[1]. Algumas condições não infecciosas e auto-imunes podem agravar-se dramaticamente ou aparecer após o início da HAART[2], numa fase mais tardia, coincidindo com a segunda fase de repopulação (células *naive*)[1]. Durante os períodos de repopulação intensa, devido à expansão dos linfócitos T periféricos ou redistribuição ou regeneração tímica, o reaparecimento incontrolado de componentes autorreactivos e imunorreguladores podem originar lapsos de tolerância e eventualmente fenómenos de auto-imunidade[5].

A doença tiroidea *auto-imune* pode constituir, assim, uma manifestação tardia do SRI.

Na tentativa de melhor compreender a patogénese da doença tiroidea auto-imune, alguns estudos têm sido realizados, como por exemplo os efectuados por *Jubault et al* [4] e *Chen et al* [1], sendo este último o maior e mais recente. Neste estudo de *Chen* foram descritos 17 doentes com infecção pelo VIH em estádio avançado, que desenvolveram DTAI. O intervalo de tempo entre o início da HAART e o aparecimento da DTAI foi de sensivelmente de 17 meses. O fenótipo de doença predominante foi a Doença de Graves (quinze dos 17 doentes) e todos apresentaram recuperação imunológica. O desenvolvimento da DTAI 17 meses após o início da terapêutica anti-retrovírica, neste estudo, demonstrou que o seu aparecimento coincide com a 2.ª fase de repopulação das células T $CD4^+$ o que parece sugerir que, subtipos de células $CD4^+$ *naive*, principalmente clones autorreactivos, e células T reguladoras, podem ser importantes neste fenómeno[1].

As Células T autorreactivas em repouso fazem parte do reportório normal de células T e por si só não induzem fenómenos de auto-imunidade a não ser que sejam activadas.[1] Infecções crónicas, linfopenia grave, alteração dos perfis das citocinas durante o SRI são algumas das condições que podem ser responsáveis pela activação daquelas células[1].

As Células T reguladoras ($CD4^+CD25^+$) parecem ter um papel importante na tolerância a antigénios estranhos ou do próprio organismo. Estas expressam receptores $CD25^+$ constitucionalmente, são antigénio-específicas e podem suprimir auto-imunidade, embora o mecanismo preciso da sua actividade reguladora ainda não esteja completamente esclarecido. O timo representa um importante local de produção deste tipo de células[1]. A infecção pelo VIH assim como infecções agudas ou crónicas associadas podem afectar o timo, produzindo alterações involutivas naquele e, desta forma, conduzir a desregulação imunológica.

Nos dois estudos acima referidos, um estado de desregulação imunológica parece ser o factor principal responsável pelo aparecimento de fenómenos de auto-imunidade nos doentes com infecção pelo VIH sob terapêutica anti-retrovírica. Durante o período de repopulação intensa, devido à expansão dos linfócitos T periféricos ou redistribuição ou regeneração tímica, o reaparecimento incontrolado de componentes autorreactivos e imunorreguladores podem originar lapsos de tolerância e eventualmente fenómenos de auto-imunidade[5].

Quando a terapêutica anti-retrovírica é introduzida num doente com infecção pelo VIH inicia-se então o fenómeno de recuperação imunológica com produção dos diferentes subtipos células $CD4^+$ *naive* na fase tardia. (Fig.1)

Os clones autorreactivos podem nestes casos ser activados por diversos factores como infecções crónicas, linfopenia grave, disfunção tímica, presentes nos doentes com infecção pelo VIH e, pela própria RI. Por outro lado, a produção de células reguladoras pode ser deficiente, nestes doentes, devido à disfunção tímica que a

infecção pelo VIH provoca, por efeito directo do vírus ou infecções agudas ou crónicas que podem estar associadas à infecção pelo VIH. A conjugação destes dois factores pode então conduzir a um estado de desregulação imunológica e ao aparecimento consequentemente de doenças auto-imunes como seja a DTAI como manifestação tardia da recuperação imunológica[1,4].

É importante ter em mente que a DTAI, que apresenta sintomas que podem ser atribuídos erradamente à própria infecção pelo VIH, pode ser uma das manifestações tardias do SRI nos doentes que se encontram sob terapêutica anti-retrovírica. O seu reconhecimento permite um diagnóstico precoce e o seu tratamento, bem como uma diminuição da morbilidade desta doença.

/ Bibliografia

1. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, Churchill D, de Ruiter A, Robinson S, Lacey CJ, Weetman AP. *Characteristics of Autoimmune Thyroid Disease ocurring as a late complication of Immune Reconstitution in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease*. Medicine (Baltimore) 2005; 84 (2): 98-106.
2. Daniel J Sexton, Brian Pien. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*, UpToDate 2005; 13 (2).
3. Lederman MM. *Immune restoration and CD4⁺ T-Cell function with antiretroviral therapies*. AIDS 2001; 15 (suppl 2): S11-S15.
4. Jubault V, Penfornis A, Schillo F *et al. Sequential Occurrence of Thyroid Autoantibodies and Graves' Disease after Immune Restoration in Severely Imminocompromised Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Patients*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85 (11): 4254-56.
5. Sereti Irini, Sarlis Nicholas J, Arioglu Elif *et al.. Alopecia universalis and Graves' disease in the setting of immune restoration after highly active antiretroviral therapy*. AIDS 2001; 15(1): 138-40.

RPDI
Setembro > Dezembro 2009 / Vol. 5 > N.º 3

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Mononucleose infecciosa – forma rara de apresentação

Infectious mononucleosis – uncommon presentation

/ **Ana Brito Dias**[1] / **Cláudia Nazareth**[2]
/ **Lurdes Correia**[1] / **Helena Alves**[3]
/ **Eduardo Serra**[4] / **Eugénia Ferreira**[3]
/ **Nuno Silva**[5] / **Saraiva da Cunha**[6]
/ **A. Meliço-Silvestre**[7]

[1] Interna do Internato Complementar de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Interna do Internato Complementar de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[3] Assistente Hospitalar do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[4] Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[5] Assistente Hospitalar de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[6] Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas e Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[7] Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas e Director da AGI Médica II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

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

Correspondência:

Ana Brito Dias
Serviço de Medicina III
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra

Telefone: +351239400400
e-mail: peq99@hotmail.com

/ Resumo

A Mononucleose infecciosa é uma doença comum na prática clínica, cuja evolução é habitualmente benigna, sendo as complicações raras. Os autores descrevem um caso clínico que teve como complicação anemia hemolítica auto-imune grave, situação rara que ocorre em aproximadamente 2% (0.5 a 3 %) dos casos.

Palavras-chave: *mononucleose infecciosa, anemia hemolítica, icterícia.*

/ Abstract

Infectious mononucleosis is a common disease, usually with a benign course. There are some uncommon presentations and rare complications. Here we describe a case of a man who presents with acute infectious mononucleosis and a severe hemolysis, a rare complication that occurs in about 2% of cases (0.5 to 3%).

Key-words: infectious mononucleosis, hemolytic anemia, jaundice.



/ Introdução

A Mononucleose infecciosa (MI), entidade nosológica cujo agente etiológico é o vírus Epstein-Barr, da família Herpesviridae, pode ter várias formas de apresentação clínica. A apresentação clássica é caracterizada por amigdalite pultácea, adenopatias cervicais, esplenomegalia, linfocitose reactiva e hepatite ligeira.[1, 2] A maioria dos casos evolui sem complicações, necessitando apenas de tratamento sintomático, em ambulatório. No entanto podem surgir complicações, tais como ruptura esplénica, colestase, obstrução das vias aéreas e anemia hemolítica auto-imune.[3]

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 19 anos, caucasiano, nacionalidade portuguesa, estudante, que no dia 8 de Outubro de 2007 recorreu ao Serviço de Urgência por febre vespertina, calafrios, odinofagia e cefaleia holocraniana com 4 dias de evolução e colúria desde o dia anterior. Logo no 2.º dia de doença tinha procurado auxílio médico, tendo sido medicado com amoxicilina/ácido clavulânico e paracetamol.

Ao exame objectivo apresentava-se febril (39,6ºC), francamente ictérico, com poliadenopatias cervicais bilaterais, submandibulares e axilares, indolores à palpação, não aderentes aos planos profundos e de consistência fibro-elástica. A orofaringe apresentava-se hiperemiada e os sinais vitais eram normais (TA: 136/68 mm Hg, FC: 94/min). O abdómen era doloroso à palpação profunda no hipocôndrio direito, não sendo evidentes organomegalias; o restante exame físico, incluindo o neurológico, era normal.

Analiticamente destacavam-se: bilirrubina total 10,9 mg/dl (fracção directa 3,5 mg/dl), gama-glutamiltransferase (GGT) 317 U/l, alanina aminotransferase (ALT) 140 U/l, aspartato aminotransferase (AST) 140 U/l, lactato desidrogenase (LDH) 1120 U/l, hemoglobina (Hb) 13 g/dl com macrocitose, leucocitose com múltiplos linfócitos activados e plaquetas normais. O Monoteste foi positivo. As análises de rotina no dia seguinte mostraram uma anemia com Hb de 9.9 g/dl, VGM de 90.1 fl, leucócitos de 12, 2 G/l, bilirrubina total de 26.1 mg/dl (directa 11.2), LDH de 1605 U/l. A ecografia abdominal evidenciou um fígado de dimensões aumentadas, conglomerado adenopático no hilo hepático, o maior com 4.3 cm de diâmetro e esplenomegália homogénea de 16 cm. Neste contexto foi efectuado estudo para anemia hemolítica (haptoglobina inferior a 0.07, contagem de reticulócitos 2,38%, ferritina 3384 e

teste de Coombs directo positivo – monoespecífico C3d). Foram-lhe administrados 80 mg de metilprednisolona I.V. em toma única, para depois iniciar prednisolona por via oral na dose de 1 mg/Kg (60 mg). No 3.º dia de internamento o doente apresentava-se apirético, mantendo bom estado geral, mas com agravamento da icterícia cutâneo-mucosa. O controlo analítico evidenciou uma bilirrubina total de 30 mg/dl (directa 15 mg/dl), LDH de 1630 U/l e Hb de 9.8 g/dl. Foram doseados os factores V e VII da coagulação (para excluir falência hepática aguda) cujos valores se apresentavam dentro da normalidade. Nesta fase, os testes de hemólise revelaram aglutininas a frio: anti-i cujo título era superior a 1/16384 e anti-I, título 1/2048.

Em controlo clínico posterior houve agravamento dos parâmetros, com a Hb a atingir os 7.1 g/dl.

Foram solicitados exames complementares de diagnóstico para excluir outras causas infecciosas (leptospirose, toxoplasmose, infecção por Citomegalovírus, sífilis, infecção por *Mycoplasma pneumoniae, Legionela, Echovírus*, vírus *Coxsackie A* e *B*), doenças linfoproliferativas e doenças auto-imunes.

Tendo em conta a anemia hemolítica auto-imune por anticorpos a frio e o seu agravamento decidiu-se transferir o doente para um quarto aquecido (> 37ºC), mantendo a corticoterapia, na tentativa de diminuir a hemólise. Verificou-se então estabilização progressiva da hemólise, com elevação gradual dos eritrócitos circulantes e diminuição dos valores de bilirrubina, apresentando o doente, pelo 10.º dia de internamento hemoglobina de 9.4 mg/dl, bilirrubina total de 2,5 mg/dl e LDH de 396 U/l e título do anticorpo anti-i 1/8192.

O doente teve alta referenciado para Consulta Externa; na última avaliação encontrava-se assintomático, sendo o exame objectivo negativo e analiticamente apresentava valores de hemoglobina normal (13.5 g/dl), e restantes análises sem alterações.

/ Discussão

Este doente apresentou as manifestações clássicas da doença: febre, fadiga, amigdalite, adenopatias (Drusenfieber) e esplenomegalia. Estes sãos os sintomas e sinais descritos como mais frequentes em todas as séries[4, 5] podendo ainda haver, menos frequentemente, sintomas como calafrios, náuseas, vómitos, desconforto abdominal, tosse, artralgias e sinais como hepatomegalia, petéquias no palato, icterícia e exantema.[1, 3, 6]

Foi medicado inicialmente com amoxicilina e ácido clavulânico, o que poderia ter levado ao desenvolvimento de um exantema pruriginoso, habitualmente descrito nos doentes com MI medicados com ß-lactâmicos.[1, 3]. Novos estudos indicam que apenas uma minoria desenvolve esse exantema[1].

A orofaringe apresentava apenas hiperemia, porém a amigdalite na MI pode ser exsudativa, e as secreções podem ser muco-purulentas ou terem aspecto necrótico. Obstrução aérea e abcesso amigdalino são complicações raras desse processo.[1, 3]

O diagnóstico foi efectuado através da apresentação clínica, alterações hematológicas (linfocitose e presença de linfócitos atípicos), positividade dos anticorpos heterófilos no soro (Monoteste positivo) e serologia específica positiva para EBV. Os anticorpos heterófilos são anticorpos que reagem com antigénios de outras espécies – podem aglutinar hemácias de ovelhas (teste de Paul-Bunnel), de cavalos (Monoteste) e de outros (boi e cabra). Outros testes rápidos são feitos por ELISA. Esses métodos rápidos têm sensibilidade e especificidade de 85 e 100% respectivamente. Os resultados falsos negativos são frequentes no início dos sintomas (25% na 1.ª semana, 5 a 10% na 2.ª e 5% na 3.ª). Num doente com clínica sugestiva o teste pode ser repetido se o primeiro for negativo logo no início dos sintomas. Falsos positivos foram descritos em doentes com leucemia, linfoma, cancro do pâncreas, lúpus eritematoso sitémico, infecção VIH e rubéola. Também podem persistir por mais de um ano após MI.[1, 2, 3]

Em relação à serologia específica, os testes detectam: 1) anticorpo contra o antigénio VCA (viral capsid antigen) tipos IgG ou IgM; 2) anticorpo contra o antigénio nuclear (EBNA), IgG, que aparece após as 6 semanas do início dos sintomas; 3) o antigénio precoce, IgG, presente no início da doença; e, 4) o anticorpo sérico IgA detectado por citometria de fluxo. Este último ainda não tem um papel definido no diagnóstico da MI.[1,2,3]

O diagnóstico diferencial com outras síndromes mononucleósicas deve ser realizado quando persistem dúvidas devido a uma apresentação menos típica, à ausência de anticorpos heterófilos ou mesmo quando há um terreno epidemiológico que o justifique. A linfocitose e os linfócitos atípicos não são exclusivos de infecção por EBV, sendo também comuns na infecção primária por Citomegalovírus (causa mais comum de mononucleose com anticorpos heterófilos negativos), infecção primária por Herpes vírus humano 6, infecção primária por VIH, toxoplasmose, hepatite viral aguda e rubéola, bem como nas reacções a medicamentos (ex: fenitoína e sulfamidas).[2]

O tratamento é de suporte, estando indicado o repouso e evicção de actividades físicas intensas, pelo risco de ruptura esplénica. Nalguns casos, o quadro apresenta-se de forma mais grave ou com complicações que requerem internamento para vigilância e tratamento hospitalar. Este caso ilustra uma complicação rara, presente em cerca de 2% dos casos, a anemia hemolítica auto-imune. O doente já no primeiro dia apresentava um VGM elevado, que pode ser explicado pela presença de eritrócitos jovens em circulação devido ao aumento de produção de hemácias. Os sinais importantes para a avaliação inicial da anemia hemolítica foram a reticulocitose, a hiperbilirrubinemia, a elevação do LDH, e a diminuição dos valores da haptoglobina. O teste de Coombs directo confirmou ser uma anemia hemolítica auto-imune e a presença das crioaglutininas revelou a patogénese dessa anemia. Outros sinais de anemia hemolítica presentes neste caso clínico, mas que se confundem com a doença de base, são: icterícia, febre, adenopatia e esplenomegalia.

A anemia hemolítica auto-imune causada pelo EBV está geralmente associada à formação de anticorpos a frio, as crioaglutininas, na maioria constituídas por anticorpos anti-i (em 20 a 70%). Esses anticorpos pertencem à classe IgM e a sua especificidade é determinada pela sua reactividade com hemácias de adultos ou fetais.[7] Os anti-i são os que reagem melhor com hemácias

fetais. A destruição é mediada pela ligação com o complemento, visto não haver receptores para IgM nas células fagocíticas ou citotóxicas. O grau de hemólise depende de vários factores, entre os quais: do título do anticorpo no plasma (doentes sintomáticos têm geralmente títulos superiores a 1/2000), da "amplitude térmica" (geralmente situa-se entre 23 a 30º e os com maior amplitude térmica são mais hemolíticos) e da temperatura ambiente (maior em lugares frios, ou com temperatura menor que a corporal).[8]

As crioaglutininas são produzidas em resposta a uma infecção, a um crescimento neoplásico ou para-neoplásico ou por um clone de imunocitos. As infecções, habitualmente relacionadas com o aparecimento dessas aglutininas, são causadas por *Mycoplasma pneumoniae* e vírus Epstein-Barr e geralmente não causam sintomas clínicos, mas a sua presença tem valor diagnóstico. A primeira está relacionada com o anticorpo anti-I e a última com o anti-i. De notar que o anti-i aparece também nos linfomas agressivos.[8]

A destruição das hemácias pode ser directa ou indirecta. A acção lítica directa do complemento ocorre pela formação de polímeros na membrana, que, quando em número suficiente, provocam instabilidade da membrana e lise da célula no meio intravascular, causando hemoglobinémia, hemoglobinúria e hemossiderinúria. A forma indirecta ocorre no baço, após a formação dos esferócitos - após activação do complemento pelo complexo anticorpo-antigénio, há lise e perda de membrana levando à formação de esferócitos, que ao passarem pela circulação esplénica são destruídos, levando a sinais de hemólise extra vascular.[8]

Nesta situação o melhor tratamento é proporcionar um ambiente quente ao doente, de forma a evitar a activação do anticorpo. No caso clínico descrito o aumento da temperatura ambiente foi importante na resolução da hemólise. Discute-se o valor da corticoterapia nos casos de anemias hemolíticas por crio-aglutininas; existe pelo menos um caso na literatura, onde o doente melhorou após aumento da temperatura ambiente sem o recurso a corticosteróides ou outros fármacos.[5] Outras terapêuticas, como o clorambucil, ciclofosfamida e rituximab estão indicados nas gamopatias monoclonais e outras neoplasias. O próprio tratamento das neoplasias faz diminuir o título do anticorpo.

/ Bibliografia

1. Jeffrey I. Cohen. "Epstein-Barr Virus Infections, Including Infectious Mononucleosis". In: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill; 2008.p. 1106-1109.
2. Eric C. Johannsen, R. Schooley, K. Kaye. "Infectious mononucleosis". In: Mandell, Bennett, Dolin editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone. 2005. p.1801-15.
3. M.D.Aronson, P.G. Auwaerter. "Infectious mononucleosis in adults and adolescents" [database on the internet]. Available from: www.uptodate.com, 2008.
4. Gruson B. et al. "Autoimmune hemolytic anemia caused by IgG cold agglutinins after infectious mononucleosis". *La Revue de Médicine Interne*, 2004; 25(10): 764-772
5. R.L.Perkin e tal. "Acute hemolytic anemia secondary to infectious mononucleosis". *Can Med Assoc J*, 1979; 121(8): 1095–1097
6. Palanduz A. et al. "Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemia associated with Ebstein-Barr virus infection". *Journal of infection*, 2002; 45(2): 96-98.
7. S. Matínez Nadal e tal. "Anemia hemolítica autoinmune com prueba de antiglobulina positiva a complemento. An Pediatr (Barc), 2003; 59(3):294-6.
8. W.F.Rosse et al. Pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia: Cold agglutinin disease" [database on the internet]. Available from: www.uptodate.com, 2008.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 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

/ 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

/ 1.º Curso de Pós-Graduação em Tuberculose
De 22 de Fevereiro a 4 de Março de 2010
Culturgest - Auditório da Caixa Geral de
Coordenação e local do Curso: Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral
Secretariado: AddSolutions
Tel.: 218444460
E-mail: geral@addsolutions.pt

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010)
February 16-19, 2010
San Francisco, California
Conference Secretariat:
115 South Saint Asaph Street
Alexandria, VA 22314
USA
Phone: 703-535-6862
Fax: 703-535-6899
E-mail: info@retroconference.org

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

/ 4th European Congress of Virology (ESCV)
April 07, 2010 - April 11, 2010
Lake Como, Italy
Contact: Congress Secretariat
Phone: 39-02-6680-2323
Fax: 39-02-668-6699
E-Mail: info@eurovirology2010.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

/ American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 59th Annual Meeting 2010
November 03, 2010 - November 07, 2010
Atlanta, United States
American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 111 Deer Lake Road, Suite 100
Deerfield, Illinois 60015 USA
Phone: 1-847-480-9592
Fax: 1-847-480-9282

/ 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

/ 12th Conference of the International Society of Travel Medicine
May 8 – 12, 2011
Boston, USA
www.istm.org

/ 6th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2011)
July 17, 2011 - July 20, 2011
Rome
Contact: Conference Secretariat: International AIDS Society
Phone: 41-0-22-7-100-800
Fax: 41-0-22-7-100-899
E-Mail: info@iasociety.org

/ American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 60th Annual Meeting 2011
December 04, 2011 - December 08, 2011
Philadelphia, United States
American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 111 Deer Lake Road, Suite 100
Deerfield, Illinois 60015 USA
Phone: 1-847-480-9592
Fax: 1-847-480-9282

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)