VOLUME 7 01/ RPDI

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

Janeiro > Abril 2011

ISSN 1646-3633

Sépsis

Focos Infecciosos e Agentes Etiológicos

/13

/05 Terapêutica actual da hidatidose

/27 Síndroma Hemofagocítica e infecção por VIH – caso clínico

/35 Infecção por *Rickettsia sibirica mongolitimonae* em Portugal – caso clínico

/40 Artrite Séptica por *Rhodococcus spp* em Transplantado Renal – A Propósito de um Caso Clínico

/44 Pneumonia *alba*, uma realidade no século XXI – relato de um caso



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 7, N.º 1, Janeiro > Abril de 2011 | 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 de Comunicação, Lda

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

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

/ ISSN 1646-3633

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

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

Corpos Sociais da SPDIMC

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

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

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

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo

/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

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

/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Prof. Doutor Armindo Filipe (Lisboa)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor Cerqueira Magro (Porto)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Dr. J. Mello Vieira (Lisboa)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

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

01/RPDI
Janeiro > Abril de 2011 / Vol. 7 > N.º 1



ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

05 Terapêutica actual da hidatidose
/ J. A. David de Morais

13 Sépsis – Focos Infecciosos e Agentes Etiológicos
/ C. D. Vila Nova / M. Doroana / F. Antunes

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

27 Síndroma Hemofagocítica e infecção por VIH – caso clínico
/ B. I. Pereira / N. M. Marques / S. Cabral / L. Malcata / J. G. Saraiva da Cunha

35 Infecção por *Rickettsia sibirica mongolitimonae* em Portugal – caso clínico
/ Branca Isabel Pereira / Diana Seixas / Lurdes Malcata / José Eduardo Serra / Joaquim Oliveira / Saraiva da Cunha / Rita de Sousa

40 Artrite Séptica por *Rhodococcus spp* em Transplantado Renal – A Propósito de um Caso Clínico
/ D. Sá / J. Velez / S. Coelho / F. Freitas / E. Ramalheira / F. Oliveira / C. Oliveira

44 Pneumonia *alba*, uma realidade no século XXI – relato de um caso
/ S. Fernandes Paupério / C. Espinheira / C. Ferraz / M. Guardiano / M. Mateus / A. Maia / J. Eça-Guimarães

48 Agenda / *Notebook*
49 Fórum
50 Checklist

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Terapêutica actual da hidatidose

Current treatment of hydatid disease

/ J. A. David de Morais

Doutoramento e agregação em Parasitologia. Consulta de Hidatidologia do Hospital do Espírito Santo de Évora.

Correspondência:

J. A. David de Morais
Rua José Régio, 36
7005-537 Évora
Portugal

Telefone: +351 26 6751848
e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

/ Resumo

A terapêutica da hidatidose tem conhecido, ao longo dos tempos, abordagens bastante diversas, ditadas pela evolução dos conhecimentos, pelos meios disponíveis nas várias instituições hospitalares e, também, pela maior ou menor experiência dos médicos intervenientes nos domínios da Hidatidologia. Todavia, os passos a seguir na abordagem dos quistos hepáticos não complicados foram recentemente objecto de uma sistematização, que o autor explicita neste artigo.

Palavras-chave: hidatidose, terapêutica do quisto hidático, abordagem clínica integrada, estratégia de intervenção.

/ Abstract

Over the years, the treatment of hydatid disease has undergone very different approaches dictated by the evolution of knowledge, by the means available in the various hospitals, and also by the greater or lesser experience of the doctors involved in the fields of Hydatidology. However, as the author explains in this paper, the steps to be followed in addressing uncomplicated hepatic cysts have recently been systematized.

Key-words: *hydatid disease, echinococcosis, therapy of hydatid cysts, clinical approach to integrated intervention strategy.*

/ Introdução

A equinococose-hidatidose é uma zoonose parasitária que tem como agente etiológico céstodos do género *Echinococcus*. Relativamente a Portugal, a única espécie indígena daquele género aqui presente é o *Echinococcus granulosus*.[1]

O *E. granulosus* tem como hospedeiro definitivo o cão, que alberga o verme adulto, e como hospedeiros intermediários diversos herbívoros, com especial relevância para os ovinos, bovinos, caprinos e suínos, portadores da forma larvar – a hidátide ou quisto hidático.[2]

O homem, pela ingestão acidental de ovos de *E. granulosus*, pode desenvolver também a forma larvar, mas comporta-se como um *cul-de-sac*, isto é, a hidátide mantém-se nele num "impasse biológico", não ocorrendo a continuação do ciclo. Tão-só em certas regiões do Quénia (Masailand), onde os cadáveres humanos não são inumados, ocorre a transmissão homem/canídeos selvagens: "(...) *a unique situation where man is the beginning and not the end of the cycle* (...)".[3]

A distribuição espacial da equinococose-hidatidose é praticamente mundial, sendo a Bacia Mediterrânea uma área geográfica em que esta parasitose assume, o mais das vezes, relevância assinalável.[4] Em Portugal, a incidência da hidatidose humana aumenta de norte para sul, com o Alentejo a deter os mais importantes valores.[1,5] Todavia, por virtude da extinção da transumância,[6] de notórias mudanças socioeconómicas ocorridas no meio rural e da "modernização" do maneio de gados introduzida na região transtagana, a parasitose entrou em declínio.[7,8,9]

/ Breve escorço sobre evolução da terapêutica da Hidatidose

No século XIX, a terapêutica dos quistos hidáticos começou por consistir apenas em punções, inicialmente apenas de evacuação, mas que depois evoluíram para a injecção intraquística de substâncias proto-escolicidas: procurava-se, pois, induzir a morte do parasita *in situ*.[10]

Tão só com a evolução da assepsia e da anestesia foi possível evoluir-se para a cirurgia hidática propriamente dita, por recurso a técnicas de acesso directo ao quisto (designadamente a marsupialização e a quistectomia, parcial ou total), técnicas essas que viriam a conhecer diversas variantes. Recentemente, alguns cirurgiões começaram a utilizar a quistectomia laparoscópica, mas é óbvio que este procedimento pode comportar riscos consideráveis (disseminação imperceptível de material intraquístico, laceração de formações não perceptíveis de vesiculizações exógenas dos quistos, etc.).

Muito prometedora é agora a utilização da "Punção/Aspiração/Injecção/Reaspiração" (PAIR), em especial no quisto hidático do fígado. Consiste na punção percutânea do quisto, guiada por ecografia; na aspiração de uma certa quantidade de líquido hidático; na subsequente injecção de um proto-escolicida (a OMS recomenda o etanol a 95%); e, finalmente, após 15 a 20 minutos, na reaspiração do conteúdo quístico.[11] Subsequentemente, o quisto irá sofrer um processo de degenerescência e reabsorção. A técnica exige a verificação muito rigorosa da inexistência de fístulas bílio-quísticas, sob pena de se provocar uma esclerose das vias biliares.

Simultaneamente às técnicas "cirúrgicas", foram-se desenvolvendo abordagens médicas da hidatidose, que sistematizámos como segue:[12]

1 – Terapêutica biológica:

a) Específica:

– activa

– passiva

b) Inespecífica

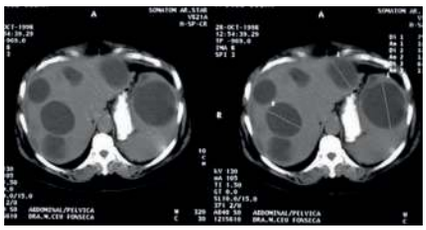


Fig. 1 – Um caso de hidatidose múltipla, hepática e esplénica.

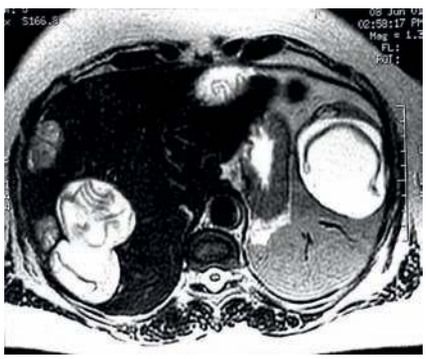


Fig. 2 – Idem, após terapêutica benzimidazólica: organização completa de vários quistos e descolamento da membrana germinativa noutros.

2 – Terapêutica farmacológica

Os ensaios em animais e em humanos da terapêutica biológica conduziram, bastas vezes, a resultados muito prometedores.[13,14,15] Todavia, a terapêutica biológica acabou por ficar esquecida, por não suscitar interesse às grandes indústrias farmacêuticas. Trata-se, pois, de um "(...) *método un tanto injustamente relegado.* (...)".[14]

A terapêutica específica activa baseia-se na antigénioterapia, por recurso à estimulação do indivíduo com antigénios obtidos a partir do líquido hidático. Quanto à terapêutica específica passiva, ela recorria a soros hiper-imunes. Na terapêutica inespecífica, foi utilizada, experimentalmente, a estimulação imunológica pelo BCG, tendo esta técnica produzido resultados bastante bons na prevenção da hidatidose secundária intraperitoneal de cobaias.[16]

Quanto à terapêutica farmacológica, ela passou por várias "promessas", subsequentemente frustradas, até se chegar à sua aceitação e recomendação pela OMS.[17] Em 1924, Kirchmayer proclamou a eficácia de um arsenobenzol (Néosalvarsan) num caso de hidatidose óssea do sacro mas, em experiências subsequentes, Félix Dévé concluiu que "(...) *l'arsénobenzol était resté sans la moindre action sur la vitalité du parasite échinococcique* (...)."[18] Um pouco mais próximo de nós, na década de 60, alguns autores romenos ensaiaram antipalúdicos de síntese, pretendendo ter obtido êxitos.[19,20] Todavia, ensaios feitos noutros países não conduziram à mesma conclusão. Nós próprios também utilizámos os antipalúdicos de síntese, a Cloroquina, na terapêutica da Hidatidose (não em monoterapia, como os autores romenos, mas em associação ao Mebendazol), sem resultados assinaláveis.

Pode dizer-se que a "era moderna" da farmacoterapia hidática ter-se-á iniciado com os carbamatos benzimidazólicos. O medicamento tipo destes fármacos é o Mebendazol, que actua no parasita diminuindo a absorção de glicose, o que conduz à redução do ATP necessário à sua sobrevivência.[21] A primeira utilização deste fármaco respeitou a um caso de disseminação peritoneal, ocorrida durante o acto operatório; o doente foi então medicado, profilacticamente, com Mebendazol, durante seis meses, assistindo-se à negativação sero-imunológica para o *Echinococcus.*[22] Já com finalidade curativa, coube a Bekhti e colaboradores, em 1977, a efectivação do primeiro ensaio clínico, em quatro pacientes com hidatidose hepática, em três dos quais havia ocorrido recidiva após intervenção cirúrgica prévia.[23] Na sequência deste primeiro ensaio bem sucedido, a utilização do Mebendazol alargou-se exponencialmente (40 a 50 mg/kg/dia, repartidos por três doses, em tomas pós-prandiais – é importante referir que as tomas pós-prandiais e os alimentos ricos em gordura aumentam a absorção do Mebendazol).[12,24,25,26,27,28,29,30] Em França, na sequência da verificação de possíveis efeitos teratogénicos em experiências animais, optou-se pela substituição do Mebendazol pelo Flubendazol.

Subsequentemente, o arsenal terapêutico anti-hidático alargou-se a outro benzimidazólico, o Albendazol (10 a 15 mg/kg/dia, divididos em duas doses, em tomas pós-prandiais),[29,30,31,32,33,34] que acabou por se mostrar mais eficaz do que o Mebendazol,[35] além de ser mais cómoda a sua utilização depois de os comprimidos de Mebendazol a 500 mg terem sido retirados do mercado (presentemente, estão apenas disponíveis comprimidos a 100 mg).

Por fim, haverá ainda que referir o Praziquantel, um derivado heterocíclico pirazinoisoquinolínico, que tem dado bons resultados na associação aos benzimidazólicos (aumentaria os metabolitos do Albendazol em cerca de 4,5 vezes). Outrossim, o Praziquantel tem-se mostrado eficaz nos casos de disseminação intra-operatória. Com efeito, os benzimiodazólicos actuariam em especial sobre a membrana germinativa dos quistos, enquanto o Praziquantel seria mais eficaz sobre os proto-escólices.[36]

Tendo sido os pioneiros da introdução em Portugal da terapêutica benzimidazólica dos quistos hidáticos, tratámos mais de uma centena de doentes com hidatidose por recurso a esta terapêutica.[24,26,27,28,29,30,32,33,34] Entre eles, exemplificamos na Fig. 1 um caso de hidatidose múltipla grave, hepática (mais de 15 quistos) e esplénica (dois quistos), em que utilizámos a terapêutica combinada Albendazol e Levamisol, tendo-se assistido à organização completa de alguns quistos e à perda de viabilidade de outros, com descolamento manifesto da membrana germinativa (passagem de quistos tipo I a tipo III da classificação da OMS) – Fig 2.[34]

/ Abordagem clínica integrada em Hidatidologia

Mais de 40 anos de prática da Medicina têm-nos permitido analisar e questionar o modelo de clínica que actualmente se pratica, em especial nos domínios da Infecciologia e da Parasitologia. Assim, temos, desde longa data, proposto uma "abordagem clínica integrada" ou uma "abordagem holística".[12,34,37]

Presentemente, pratica-se uma "Medicina curativa": com um diagnóstico definitivo ou com um diagnóstico provisório, o clínico, o mais das vezes, procura prescrever de imediato uma terapêutica medicamentosa, frequentemente centrada na "artilharia" dos antibióticos.

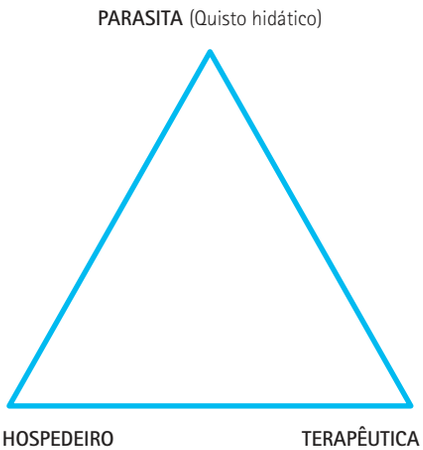


Fig. 3 – Abordagem integrada em Hidatidologia (reproduzido de J. A. David de Morais, 1992[12]).

Todavia, no futuro, iremos evoluir para uma "Medicina preditiva": *ab initio*, será feito um estudo do património genético de cada nascituro, aquilatando-se as suas eventuais anomalias genéticas ou a predisposição para o desenvolvimento de determinadas patologias. Depois, por recurso à engenharia genética e/ou à nanotecnologia médica (envio de nano-sondas, portadoras de DNA, dirigidas a células alvo), será efectuada a correcção das anomalias detectadas, ou, para aquelas doenças não susceptíveis de serem corrigidas, indicar-se-ão medidas profiláticas adequadas. Todavia, nesta transição para um novo paradigma da Medicina, que se imporá no terceiro milénio, importa, quanto a nós, enveredarmos por uma "abordagem clínica integrada" ou "abordagem clínica holística".[34,37] Vejamos, pois, os três vectores principais a ter em consideração (Fig. 3):

Agente parasitário

Para as quatro espécies conhecidas de *Echinococcus*, sabe-se que é o *E. multilocularis* o que produz formas mais graves (hidatidose alveolar).[2] Contudo, dentro de cada espécie existem, também, subespécies. Para o caso da única espécie que interessa ao nosso país, o *E. granulosus* (hidatidose unilocular), poderemos considerá-la como formando um complexo, com gradações patogénicas diferentes para as suas estirpes ou genótipos. Desde longa data que a subespeciação do complexo *E. granulosus* se tem prestado a alguma polémica,[1] mas, recentemente, por recurso a estudos de Biologia molecular, foi possível chegar-se a um certo consenso, aceitando-se agora como principais genótipos:

- Genótipo 1 ou G1: estirpe ovina comum
- Genótipo 2 ou G2: estirpe ovina da Tasmânia
- Genótipo 3 ou G3: estirpe do búfalo
- Genótipo 4 ou G4: estirpe do cavalo
- Genótipo 5 ou G5: estirpe bovina (*Echinococcus ortleppi*)
- Genótipo 6 ou G6: estirpe do camelo
- Genótipo 7 ou G7: estirpe suína
- Genótipo 8 ou G8: estirpe dos cervídeos
- Genótipo 9 ou G9: estirpe polaca porco/homem
- Genótipo 10 ou G10: estirpe cervídea Fennoscandinava

Como é sabido, a estirpe ovina é a que tem a mais vasta distribuição mundial, para a qual concorreram as colonizações portuguesa e espanhola.[1,5] Ora, é aceite que apenas as estirpes ovina (G1), bovina (G5) e cervídea (G8) são reconhecidamente patogénicas para o Homem. Quanto às demais estirpes, ou não são patogénicas para o homem ou são-no com pouca gravidade: "(...) *The so-called sheep, cattle and cervid strains of* E. granulosus *are infective to humans, while the horse, camel and pig strains may be less or not infective* (...)".[38]

No que respeita ao nosso país: pela concatenação de diversos parâmetros epidemiométricos, nós mostrámos que no norte a hidatidose animal é muito mais importante do que no sul, mas ali a hidatidose humana tem muito reduzida expressão. Quanto ao sul do país, a hidatidose animal tem aqui, comparativamente, uma bem menor ocorrência, enquanto, inversamente, a hidatidose humana assume no sul (Alentejo) uma relevância major.[1,5,7,9] Assim, epidemiologicamente, deduzimos que a sul deveria predominar a estirpe ovina (G1) do *E. granulosus*, enquanto a norte deveria predominar a estirpe suína (G7). No sentido de validarmos esta nossa hipótese, utilizando hidátides de ovinos e bovinos do Alentejo e do Ribatejo, mostrámos, num estudo genético feito em colaboração com a equipa da Professora Lia Paggi, do *Istituto di Parassitologia* da Universidade "*La Sapienza*", de Roma, que a única estirpe presente no material hidático que recolhemos era a ovina.[1,39] Posteriormente, um outro estudo, feito no interior-centro do País, também só revelou a presença da estirpe G1, em ovinos e bovinos.[40] Assim, percebe-se que no Alentejo, dada a presença da estirpe mais patogénica que se conhece, a ovina, a hidatidose humana se revista aqui de particular acuidade, carecendo, pois de uma terapêutica mais "agressiva" e de um *follow up* mais atento e prolongado.[30]

Por outro lado, estudos recentes do Centro de Imunologia e Biologia Parasitária, do Instituto Ricardo Jorge do Porto, assinalaram, nos concelhos de Vinhais (distrito de Bragança) e de Cantanhede Distrito de Coimbra), a presença da estirpe G7, em suínos. [41] Ora, na Polónia, por exemplo, onde impera a estirpe suína, Pawlowski verificou: "(...) *In the Poznan area, 31% of pigs and 11% of dogs on private farms were found to be infected with* E. granulosus *but only one case of human echinococcosis was diagnosed at the local hospital during 20 years.* (...)"[42] Com efeito, temos verificado em vários casos de hidatidose de indivíduos residentes em Trás-os-Montes, que seguimos na nossa Consulta de Hidatidologia (Hospital do Espírito Santo de Évora), que os seus quistos hidáticos são de crescimento bastante limitado – em oposição aos quistos "gigantes" que frequentemente encontramos no Alentejo[9] – e respondem favoravelmente à terapêutica benzimidazólica.

Mas, obviamente, a variabilidade inter-específica e intra-específica não interessa tão-só a Hidatidose, mas sim um largo número de microrganismos. Assim, por exemplo, nas Borrélias, nos Hantavirus, nas Rickettsias, etc., existem espécies

e/ou estirpes diferentes, que são ou não patogénicas, que apresentam graus mais ou menos graves de patogenicidade, ou que, até mesmo, manifestam preferência para o atingimento de certos órgãos (vide, *v. g.*, o caso da *Borrelia burgdorferi*, que provoca preferentemente artrite de Lyme; a *B. garinii*, neuroborreliose; a *B. afzelii*, acrodermatite atrófica crónica, etc.).[43] Aliás, também na Hidatidose a estirpe G1 apresenta no homem e nos ovinos localização preferencialmente hepática, enquanto nos bovinos os quistos hidáticos se localizam preferentemente no pulmão.

Hospedeiro

Em relação ao indivíduo com hidatidose, deverão considerar-se, entre outros, os seguintes aspectos:

a) situação imunológica: existem vários estudos que mostram que a hidatidose induz, quer no modelo experimental quer no homem, uma imunodepressão celular – e nós próprios, em colaboração, efectuámos estudos que o comprovaram,[44] sendo a imunodepressão de regra nas formas mais graves desta parasitose.

b) património imunogenético: importará lembrar que o que caracteriza o património imunogenético de cada ser humano é o seu *polimorfismo*, o que faz com que as incompatibilidades entre dadores de órgãos sejam imensas e as rejeições passíveis de ocorrer. Ora, uma maior ou menor acuidade dos casos de hidatidose e de muitas outras patologias tem a ver com o terreno imunogenético de cada hospedeiro – e, realisticamente, na prática clínica não temos visto grande interesse dos médicos sobre esta problemática. Com efeito, sabe-se, hoje em dia, que há genes que minimizam ou impedem mesmo o aparecimento de certas doenças infecciosas e parasitárias, enquanto outros determinam a ocorrência de casos de maior gravidade: "(...) *A given allele at one locus may be of great importance in determining* susceptibility *or* resistance *to a given disease* (...)".[45]

Em relação à resistência a doenças infecciosas, modulada por genes, refira-se, a título de exemplo, os célebres casos de certas prostitutas de Nairobi (Kenya) que, não obstante estarem repetidamente expostas ao HIV, não desenvolvem quadros de SIDA devido ao seu património imunogenético.[46] Outros possíveis exemplos são a infecção pelo vírus da hepatite C, em que 15 a 20% dos infectados, por serem portadores de determinados alelos, têm um quadro clínico auto-limitado; [47,48] os casos clinicamente benignos de hantaviroses, relacionados com o haplótipo HLA-B27;[49] a brucelose, face ao HLA-Cw2;[50] a diabetes mellitus e os HLA-DQ6 e HLA-DQ7;[51] a malária e o HLA-B*53 – "(...) *possession of the HLA-B*53 allele reduces the risk of death from severe malaria by approximately 40 percent* (...)",[52,53] etc.

Mas o inverso também se verifica: por exemplo, os genótipos HLA-DR2, HLA-DR4, HLA-A2 e HLA-Cw3 foram identificados como estando associados a uma expressão mais virulenta da borreliose de Lyme,[54,55] daí que nós próprios utilizemos, desde há muitos anos, o estudo destes marcadores imunogenéticos para determinarmos o prognóstico e a estratégica terapêutica a adoptar no tratamento individualizado de cada um dos nossos doentes com aquela borreliose.[56,57,58,59,60] E lembraremos ainda o caso eloquente da *Taenia solium*, em que o haplótipo HLA-A28 está associado a formas parenquimatosas de neurocisticercose humana;[61] a gravidade das hantaviroses em relação com os haplótipos HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3;[62] a tuberculose pulmonar e a lepra e o HLA-DR2;[63] a schistosomose e o HLA-B5 e HLA-DR3;[64] a diabetes mellitus e o HLA-DQ2 e HLA-DQ8;[65] o carcinoma da pele e o HLA-DR1;[66] a artrite reumatóide e o HLA-DR4,[67] etc.

E não se veja nisto apenas um interesse teórico ou académico: com efeito, o conhecimento dos marcadores imunogenéticos de cada doente reveste-se de particular importância na prática quotidiana da clínica porque, via de regra, ele dita a necessidade de uma maior ou menor agressividade terapêutica e, bem assim, permite muitas vezes estabelecer um prognóstico quanto à evolução futura da patologia.

Ora, no que respeita à hidatidose humana, sabe-se actualmente que os portadores dos genótipos HLA-B8, HLA-DR3 e HLA-Q2 estão associados a formas mais graves da parasitose,[68, 69,70] enquanto os genótipos HLA-DR11, HLA-DR13 e HLA-DRB1 estão associados a casos de menor gravidade e que evoluem melhor para a cura[69,71,72] (alguns destes genótipos foram estudados apenas na infecção pelo *E. multilocularis*, mas aceita-se que, à semelhança do que ocorre entre géneros diferentes de outros agentes patogénicos, o mesmo se passará com o *E. granulosus*).

Terapêutica

Durante grande parte do século XX, a cirurgia perfilou-se, para muitos médicos, como a grande opção terapêutica da hidatidose: é que a clínica hidatidológica é, em boa verdade, exercida quase exclusivamente por cirurgiões – nós somos, quiçá, o único parasitologista (e internista) que é titular de uma consulta de Hidatidologia. Todavia, a partir do último quartel do século precedente, a terapêutica medicamentosa foi-se afirmando progressivamente, muito embora estivesse em geral limitada por dificuldades de acesso aos fármacos benzimidazólicos: encargos muito elevados, por parte dos doentes, com a terapêutica prolongada da hidatidose (meses, ou mesmo anos); retirada do mercado dos comprimidos de Mebendazol doseados a 500 mg; limitação do acesso aos comprimidos de 400 mg de Albendazol (as embalagens deste fármaco a 200 mg possuem apenas dois comprimidos, o que, via de regra, implica a prescrição de 60 embalagens por mês...), etc. Entretanto, nas duas últimas décadas, a PAIR foi ganhando relevância,[17] em especial em Itália, onde a casuística da hidatidose é assaz importante.[73] Lembraremos, todavia, que a "(...) *PAIR has been used in the treatment of Echinococcus cysts in the liver and of cysts in the abdominal cavity, spleen, kidney and bones, but should not be used for lung cysts.* (...)"[74]

Contudo, a opção por cada uma das diferentes terapêuticas (cirúrgica, fármacológica ou PAIR) não assentava, até recentemente, em critérios bem estabelecidos, sendo que as preferências variavam, o mais das vezes, com os meios disponíveis em cada hospital e com a experiência dos médicos intervenientes. Para a localização

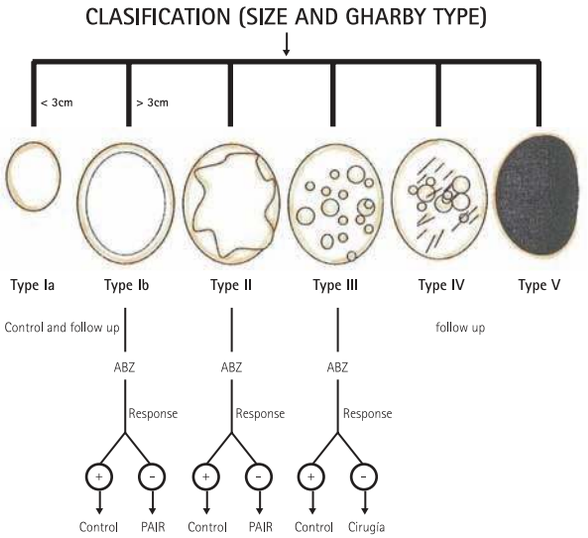


Fig. 4 – Esquematização da abordagem terapêutica dos quistos hidáticos (reproduzido de E. Larrieu et al, 1999, 2000[73,74]).

hepática, aquela com que o hidatidologista se debate em mais de ¾ dos casos, coube a Edmundo Larrieu e colaboradores o mérito de terem delineado as bases racionais para a selecção da opção a adoptar em cada caso específico desta localização.[75,76]

Como esquematizado na Fig. 4, a opção baseia-se numa correcta classificação do estádio evolutivo do quisto: o esquema proposto por aqueles autores segue a classificação de Gharby[77] (que, em certos meios, começa a ser substituída pela classificação da OMS[78]). Assim, para os quistos dos tipos I, II e III, a opção inicial deverá ser a terapêutica farmacológica, o que vale dizer o recurso ao Albendazol. No que respeita ao caso específico do Mebendazol, importará referir que os insucessos guardam em geral relação com a utilização do polimorfo A deste benzimidazólico, concebido para as helmintíases intestinais, que não para as sistémicas, e portanto formalmente desaconselhado na terapêutica da hidatidose dado o seu baixo nível de absorção.[79] Tão-só o polimorfo C do Mebendazol deverá, pois, ser utilizado. Ora, à semelhança do que se verificou em Espanha,[80] a generalidade dos hospitais portugueses está, por razões economicistas, abastecida com o polimorfo A. Face à nossa experiência clínica pessoal, promovemos a análise, num laboratório belga especializado, de diferentes marcas de Mebendazol existentes no mercado farmacêutico português, tendo-se apurado que as formulações mais baratas (as que se costumam encontrar nas farmácias hospitalares) correspondem ao polimorfo A...

Uma vez executada correctamente a terapêutica benzimidazólica da hidatidose, haverá que aquilatar – imagiológica e imunologicamente – se houve uma resposta positiva, sendo que, a ter ocorrido, o doente passará à fase de vigilância periódica. Caso a resposta à terapêutica não tenha sido positiva, optar-se-á então pelo recurso à PAIR no caso dos quistos de tipo I e II, e pelo recurso à cirurgia nos quistos de tipo III.

No que respeita aos quistos de tipo IV e V (quistos degenerados, e/ou não viáveis), a opção actual é pela vigilância periódica apenas.

Obviamente que os princípios orientadores expressos na Fig. 4 se referem a quistos hidáticos uniloculares (os quistos multivesiculados deverão sujeitos a cirurgia) não complicados, sendo que em situações complicadas (fístulas, ruptura quística, infecção secundária, etc.) a abordagem terapêutica deverá ser estritamente individualizada.

Do que acima se explicitou deduz-se, em nossa opinião, que a clínica da Hidatidose, em área de grande endemicidade deverá, preferencialmente, implicar a existência de uma consulta de Hidatidologia, tutelada por profissionais devidamente habilitados no domínio parasitológico.

/ Conclusões

Outrora, a esmagadora maioria dos quistos hidáticos era sujeita a cirurgia.[81] Contudo, hoje em dia, o número de doentes que carece de ser operado é já relativamente reduzido nos centros que acompanharam os progressos registados nesta área.[82] Assim, os médicos que actuam no domínio da clínica hidatidológica deverão, preferentemente, receber formação neste domínio – para obstar a decisões menos correctas, como temos visto em doentes que nos procuram para uma segunda opinião: por exemplo, apesar de serem detentores de quistos calcificados foi-lhes prescrita terapêutica benzimidazólica... Obviamente que esta questão remete para a eventual necessidade de se repensar o ensino da Parasitologia na formação dos médicos.

Outrossim, todo e qualquer quisto hidático não intervencionado deverá ficar sujeito a vigilância periódica, *ad vitam*, por forma a que o doente não procure o apoio médico apenas quando surgem complicações (fistulização, infecção, fissuração, ruptura, disseminação secundária, etc.).

Relativamente às opções terapêuticas em Hidatidologia, infelizmente o sector cirúrgico português tarda em diferenciar-se na utilização da PAIR. Ora, por exemplo, um estudo sobre o recurso a esta técnica, no decurso de 20 anos, ao analisar 96 trabalhos científicos, interessando 4209 quistos hidáticos, em 3005 pacientes, concluiu: "(...) *Disease recurrence, major complications (anaphylaxis, biliary fistulas, cyst infection, liver/intra-abdominal abscess, and sepsis), minor complications, and death occurred* more frequently among surgical control subjects. *The mean durations of hospital stay were* 2.4 days *for patients treated with PAIR and* 15.0 days *for the surgical control group. (...) PAIR together with chemotherapy is associated with greater clinical and parasitologic efficacy, lower rates of mortality and morbidity, lower disease recurrences rates and shorter hospital stays.* (...)"[82]

/ Bibliografia

1. David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal (série "Manuais Universitários"). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1998.

2. Faust EC, Beaver PC, Jung RC. Agentes e Vectores Animais de Doenças Humanas. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1987.

3. Mann I. The problem of human and animal hydatidosis in Kenya: an attempt to control the disease based on an environmental, multidisciplinary ecodevelopmental approach. Alger: XII Congress International d'Hydatidologie, 1981: 32-3.

4. David de Morais JA. A Equinococose-Hidatidose no Mundo. In: David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal: Contribuição para o seu Estudo Integrado, vol. I, cap. IV. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 1993: 79-113 (tese de doutoramento).

5. David de Morais JA. The Issue Concerning Diffusion of Echinococcosis/ Hydatidosis in Portugal: The Role of Transhumance. Archivos Internacionales de la Hidatidosis (Lisboa) 1997; 32: 9-21.

6. David de Morais JA. A Transumância de Gados Serranos e o Alentejo. Évora: Câmara Municipal de Évora, 1998.

7. David de Morais JA. Hidatidose humana. Estudo clínico-epidemiológico no distrito de Évora durante um quarto de século. Acta Med Portuguesa 2007; 20: 1-10. Disponível on-line: www.actamedicaportuguesa.com/arquivo2007.htm

8. David de Morais JA. Ascensão e declínio da hidatidose humana em Portugal. Acta Parasitológica Portuguesa 2009; 16(1/2): 144-5.

9. David de Morais JA. Progressão e declínio da hidatidose humana em Portugal: análise histórico-epidemiológica. Medicina Interna (aceite para publicação).

10. Júlio de Sousa, J. Reflexões sobre o diagnóstico d'um kysto do fígado e seu tratamento. Lisboa: Escola de Medicina de Lisboa, 1864 (these).

11. WHO. PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration. An option for the treatment of Cystic Echinococcosis. Geneva: World Health Organization, Department of Communicable Disease, Surveillance and Response: WHO/CDS/ CSR/APH/ 2001.6 - www.who.int/emc-documents/zoonoses/whocdscsraph20016.html [consultado em Agosto de 2003].

12. David de Morais JA. Tratamento médico da Hidatidose. Boletim do Hospital Pulido Valente 1992; 5(2-supl.): 120-7.

13. Pertusso JC, Falconi JJ, Buero L. Tratamiento biológico de la hidatidosis. Cura de una siembra hidática peritoneal (hidatidosis peritoneal secundaria). Archivos Internacionales de la Hidatidosis 1959; 17(1-2): 193-200.

14. Canepa HS. Tratamiento Biológico. In: Ramón A Vivas et al. Hidatidosis 1991. Argentina: Circulo Médico de Salta, 1991: 155-65.

15. Vivas RA, Herrera F. Temas de Controversia. In: Ramón A Vivas et al. Hidatidosis 1991. Argentina: Círculo Médico de Salta, 1991: 169-70.

16. Rau ME, Tanner CE. BCG suppresses growth and metastasis of hydatid infection. Nature 1975; 256: 318-9.

17. Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawłowski ZS, edit. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. World Organisation for Animal Health (Office International des Epizooties) and World Health Organization, 2001.

18. Dévé F. L'Échinococcose Primitive (Maladie Hydatique). Paris: Masson, 1949.

19. Panaitescu D. Contributions expérimentales à l'étude du traitement de l'hydatidose secondaire avec des antipaludéens de synthése. Arch Roum Path Exp Micro 1968 ; 2: 393-405.

20. Lupascu GH, Panaitescu D. Hidatidoza. Romania: Editura Academiei, 1968.

21. Van den Bossche H. Biochemical effects of the anthelmintic drug mebendazole. Comparative Biochemistry of Parasites. New York: Academic Press, 1972.

22. Wibin E, Timmermans M. Medical case report of a patient with hydatid disease continuously treated with mebendazol (600 and 300 mg/day) for 6 months. Clinical Research Report, 1975: R 17 635/47 (Doc. Janssen Pharmaceutica).

23. Bekhti A, Schaaps JP, Capron M et al. Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole preliminary results in four cases. BMJ 1977; 2: 1047-51.

24. David de Morais JA. Tratamento médico da Hidatidose. Rev Portuguesa de Doenç Infec 1979; 2(1): 41-3.

25. Schantz M, Van den Bossche H, Eckert J. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: report of workshop. Parasitenkunde 1982; 67: 5-26.

26. David de Morais JA. Hidatidose hepática e sindroma de Budd-Chiar. A propósito de um caso clínico tratado com Mebendazol. Rev Portuguesa Doenç Infec 1997; 20 (1): 63-7.

27. David de Morais JA, Heitor da Fonseca, Correia J. Abcessos piogénicos do fígado versus quistos hidáticos supurados. Rev Portuguesa Doenç Infec 1997; 20 (3): 181-5.

28. David de Morais JA. Hidatidose esplénica: 20 anos de experiência epidémico-clínica. Rev Portuguesa de Doenç Infec 2000; 23: 167-74.

29. David de Morais. Hidatidose abdominal secundária a acidentes traumáticos: a nossa experiência de 20 anos em área endémica. Rev Portuguesa Doenç Infec 2002; 1 (1-2ª série): 6-15.

30. David de Morais. A nossa experiência em Hidatidologia, durante um quarto de século, na região do Alentejo. Rev Sociedade Portuguesa de Hidatidologia 2003; 1(1): 41-5.

31. Morris DL, Dykes PW, Marriner S et al. Albendazol. Objective evidence of response in human hydatid disease. JAMA 1985; 253(14): 2053-7.

32. David de Morais JA. Chemotherapy of Hidatid disease with albendazole. First clinical trial carried out in Portugal. Archivos de la Hidatidosis (Roma) 1991; 30: 1207-11.

33. David de Morais JA. Chemotherapy of Hydatid disease with Albendazole. First clinical trial carried out in Portugal. Rev Portuguesa Doenç Infec 1992; 15(2): 95-8.

34. David de Morais JA. Abordagem clínica integrada. Considerações a propósito de um caso de hidatidose múltipla grave. Medicina Interna 2006; 13 (4): 278-88.

35. Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. Clin infect Dis 1999; 29, 304-9.

36. Kern P. Echinococcus granulosus infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. Langenbecks Arch Surg 2003; 388(6): 413-20.

37. David de Morais JA. Zoonoses emergentes em Portugal: epidemiologia e clínica. Rev Portuguesa Doenç Infec 2009; 5(3): 95-114.

38. Eckert J, Thompson RC. Intraspecific variation of Echinococcus granulosus and related species with emphasis on their infectivity to humans. Acta Tropica 1997; 64(1-2): 19-34.

39. 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 (Roma) 1991; 30: 875-8.

40. Beato SFA. Contributo para a caracterização molecular de Echinococcus granulosus em Portugal. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2008 (dissertação de mestrado).

41. Castro A, Silva E, Freire L, Conceição A, Correia da Costa JM. Equinococose/ Hidatidose. Porto: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Centro de Imunologia e Biologia Parasitária, 2007 (relatório policopiado).

42. Pawlowski, ZS. Epidemiological basis for chemotherapy of human echinococcosis. Int J Clin Pharmacol Res 1985; 5(2): 75-8.

43. David de Morais JA. Doença de Lyme. Revisão actualizada. Rev Portuguesa Doenç Infec 1994; 17(3): 129-37.

44. Valadas E, Lopes L, David de Morais JA. M Estudo da imunidade celular num grupo de doentes com Hidatidose. Rev Sociedade Médica Hospitais Distritais Zona Sul 1990; 5(3): 180-4.

45. Segall M, Bach FH. HLA and disease. N Eng J Med 1990; 322(26): 1879-81.

46. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. J Infect Dis 2000; 181: 1581-9.

47. Diepolder HM, Scholz S, Pape GR. Influence of alleles on outcome of hepatitis C virus infection. Lancet 1999; 354: 2094.

48. Thursz M, Yallop R, Goldin R et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. Lancet 1999; 354: 2119-24.

49. McNicholl J. Host genes and infectious diseases. Emerging Infectious Diseases 1998; 4(3): 423-6.

50. Pareja E, Bonal FJ, Paule P et al. HLA antigens in brucellosis. Exp Clin Immunogenet 1985; 2(1): 1-3.

51. Hillhouse E. Mecanismos de imunidade nos processos patológicos. Hospital Update 1994; 1(6): 5-6.

52. Mackay I, Rosen FS. The HLA system. Part II. N Eng J Med 2000; 343(11): 782-6.

53. Hill AVS, Elvin J, Willis AC et al. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. Nature 1992; 360: 434-9.

54. 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.

55. 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.

56. David de Morais JA, Leitão AL, Páscoa BG, Filipe AR, Núncio MS. Doença de Lyme. A nossa experiência clínica na região do Alentejo. Rev Portuguesa Doenç Infec 1992; 15: 227-45.

57. David de Morais JA. Ineficácia da terapêutica com tetraciclina na fase precoce da doença de Lyme. Rev Portuguesa Doenç Infec 1992; 15(4): 277-84.

58. David de Morais JA, Abranches J, Parra J et al. Artrite de Lyme. A propósito dos primeiros casos diagnosticados em Portugal. Rev Portuguesa Doenç Infec 1994; 17(3): 183-95.

59. David de Morais JA, Henriques R. Paralisia facial periférica aguda: síndroma de Bell versus borreliose de Lyme. Rev Portuguesa Doenç Infec 1999; 22(3-4): 193-6.

60. David de Morais JA, Núncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme. Rev Portuguesa Doenç Infec 1999; 22(3-4): 201-8.

61. Del Brutto OH, Granados G, Talamas O et al. Genetic pattern of the HLA system: HLA A, B, C, DR, and DQ antigens in Mexican patients with parenchymal brain cysticercosis. Hum Biol 1991; 63: 85-93.

62. McNicholl J. Host genes and infectious diseases. Emerging Infectious Diseases 1998; 4(3): 423-6.

63. Xu XP, Li SB, Wang CY, Li OH. Study on the association of HLA with pulmonary tuberculosis. Immunol Invest 1986; 15: 327-32.

64. Assaad-Khalil SH, Helmy MAS, Zaki A et al. Some genetic, clinical and immunologic interrelations in schistosomiasis mansoni. Ann Biol Clin 1993; 51: 619-26.

65. Hillhouse E. Mecanismos de imunidade nos processos patológicos. Hospital Update 1994; 1(6): 5-6.

66. Czarnecki D, Zalgberg J, Nicholson I, Tait B. Skin cancer and HLA antigens. N Eng J Med 1992; 326(11): 765.

67. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1978; 298(16): 869-71.

68. Godot V, Harraga S, Beurton I et al. Resistance/susceptibility to Echinococcus multilocularis infection and cytokine in humans. II. Influence of the HLA B8, DR3, DQ2 haplotype. Clin Exp Immunol 2000; 121(3): 491-8.

69. Azab ME, Bishara SA, Ramzy RM et al. The evaluation of HLA-DRB1 antigens as susceptibility markers for unilocular cystic echinococcosis in Egyptian patients. Parasitol Res 2004; 92(6): 473-7.

70. Azab ME, Bishara SA, Helmy H et al. Association of some HLA-DRB1 antigens with Echinococcus granulosus specific humoral immune response. J Egypt Soc Parasitol 2004; 34(1): 183-96.

71. Eiermann TH, Bettens F, Tiberghien P et al. Analysis of the HLA class II antigens in 150 patients of the Jura endemic area with alveolar echinococcosis. In: Meeting of the WHO Informal Working group on Echinococcosis. Applications of molecular biology techniques to studies on Echinococcosis (abstracts). Limassol, Cyprus, Nov. 8, 1995.

72. Li F, Shi Y, Shi D et al. HLA-DRB1 allele in 35 patients with alveolar echinococcosis in Gansu Province of China. Chin Med J 2003; 116(10): 1557-60.

73. Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. Acta Tropica 1997; 64: 95-107.

74. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Bulletin of the World Health Organization, 1996, 74(3): 231-42.

75. Larrieu E, Frider B, Mario del Carpio et al. Asymptomatic carriers of Hydatidosis: epidemiology, diagnosis and treatment. Archivos Internacionales de la Hidatidosis XIX International Congress of Hydatidology – Argentina) 1999; 33: 197-204.

76. Larrieu E, Frider B, Mario del Carpio et al. Portadores asintomáticos de hidatidosis: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health 2000; 8(4): 250-6.

77. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatic liver. Radiology 1981; 139: 459-63.

78. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica 2003; 85; 253-61.

79. Rodriguez-Caabeiro F, Criado-Fornelio A, Jimenez-Gonzalez A et al. Experimental chemotherapy and toxicity in mice of three Medendazole polymorphic forms. Chemotherapy, 1987; 33: 266-71.

80. Rodriguez JMF, Gonzalez AJ, Escribano NC, Caabeiro FR. Evaluación de la diferente actividad antihelmíntica de los mebendazoles de distinta procedencia. Hidatidologia, libro V. Córdoba: VIII Reunión Científica Nacional de la Asociación Española de Hidatidologia, 1988: 172-5.

81. Pascual MH, Esteve NB. Hidatidosis hepática. Estudio de una serie de 7,435. Rev Esp Enf Ap Diges 1987; 71(1): 1-6.

82. Brunetti E, Toìa G, Garlaschelli AL et al. Twenty years of percutaneous treatments for cystic echinococcosis: a preliminary

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Sépsis

Focos Infecciosos e Agentes Etiológicos

Sépsis

Infection Foci and Etiologic Agents

/ C. D. Vila Nova[1] / M. Doroana[2]
/ F. Antunes[3]

[1] Interno de Ano Comum dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Assistente Graduada de Infecciologia do Hospital de Santa Maria
[3] Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Marial

Serviço de Doenças infecciosas
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1600-190 Lisboa
Portugal

Correspondência:
Carlos Daniel Almeida Vila Nova
Telemóvel: 96 6481665
e-mail: vilanova.carlos@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A sépsis é uma patologia resultante das interacções complexas entre o microrganismo e as respostas do hospedeiro, cujo prognóstico depende de vários factores.

Objectivos e Métodos: Analisou-se a importância de vários factores para o desenvolvimento de sépsis, através da recolha de informação referente aos doentes internados nas UCIDI/UIR, de 2007 a 2009.

Resultados: Os homens (56%) e os idosos (64%) são prevalentes. Dos factores de risco identificados, os cardiovasculares (52%) e os endocrinológicos (27%) são os mais importantes. Registou-se um maior número de entradas nos meses de Maio/Junho (21-26%). Os internamentos tiveram um período médio de 9,8 dias. As infecções respiratórias (33,1%) e as neurológicas (20,8%) constituíram as principais causas de sépsis. Não se isolou nenhum microrganismo em 42% dos doentes, tendo-se obtido hemoculturas positivas em 39%. As bactérias Gram-positivo foram predominantes (49,2%), seguidas das Gram-negativo (39,2%), dos fungos (6,5%) e dos vírus (4,2%). A sépsis grave foi prevalente (63%), relativamente aos restantes estádios. A taxa de mortalidade foi de 32%.

Conclusões: A elevada mortalidade inerente à sépsis justifica a procura da compreensão da etiologia, da patogénese e dos factores de risco para a ocorrência desta patologia, tendo em vista a adopção de estratégias preventivas e terapêuticas cada vez mais eficazes.

Palavras-chave: sépsis, choque séptico, agentes etiológicos.

/ Abstract

Introduction: *Sepsis is a disease resulting from complex interactions between the microorganism and the host response, the prognosis depends on several factors.*

Objectives and Methods: *We analyzed the importance of various factors for the development of sepsis, by collecting information pertaining to patients admitted to the UCIDI/UIR, 2007-2009*

Results: *Men (56%) and elderly (64%) are prevalent. Of the risk factors, cardiovascular (52%) and endocrinological (27%) are most important. There was a greater number of entries in the months of May/June (21-26%). The admissions had an average of 9,8*

days. Respiratory infections (33,1%) and neurological (20,8%) were the major causes of sepsis. There is no organism isolated in 42% of patients and positive blood cultures were obtained in 39%. Gram-positive bacteria were predominant (49,2%), followed by Gram-negative (39,2%), fungi (6,5%) and viruses (4,2%). Severe sepsis was frequent (63%) compared to other stadiums. The mortality rate was 32%.
Conclusions: *The high sepsis mortality justifies the search for understanding the etiology, pathogenesis and risk factors for the occurrence of this disease in order to adopt preventive and therapeutic strategies more effective.*

Key-words: *sepsis, septic shock, etiologic agents.*

/Introdução

Definição

A sépsis, sépsis grave e choque séptico, cuja definição precisa foi acordada há menos de duas décadas e tem vindo a sofrer algumas adaptações (quadro I e quadro II),[1,2,3,4] representam estádios progressivos de uma mesma patologia, na qual a resposta sistémica a determinada infecção pode conduzir a uma reacção inflamatória generalizada em órgãos distantes do insulto inicial e levar eventualmente à sua disfunção (figura 1).[5]

Fisiopatologia

A sépsis representa um conjunto de interacções complexas entre o microrganismo e as respostas do hospedeiro, quando este não consegue limitar e debelar a infecção primária.[6]

Os factores microbianos responsáveis pelo desenvolvimento de sépsis incluem a virulência do microrganismo, a carga infecciosa e a resistência tanto à opsonização, como à fagocitose bem como aos antibióticos. O local de infecção pode ser também um factor importante tanto para o desenvolvimento de sépsis como para a resposta do hospedeiro.[7]

A resposta do hospedeiro depende das condições de comorbilidade, do estado nutricional, da idade, dos polimorfismos em genes de moléculas efectoras imunitárias ou seus receptores e do ambiente.[8]

Normalmente, os sistemas imunitário e neuroendócrino controlam de um modo apertado o processo de inflamação local para a erradicação dos agentes invasores. Quando os mecanismos de controlo local falham, a libertação de mediadores ultrapassa os limites do ambiente local, ocorrendo uma inflamação sistémica.[3] Consequentemente, ocorre um estado de dissonância imunológica destrutivo, incluindo danos endoteliais, disfunção microvascular, compromisso da oxigenação tecidular e lesão de órgãos.[9]

O nível de gravidade da sépsis relaciona-se com o número e a intensidade das falências de órgão, resultante do envolvimento da estimulação das respostas inflamatórias e dos sistemas neuroendócrinos e trombose intravascular. Os mecanismos propostos para a lesão celular incluem a isquemia, a lesão citopática e o aumento da taxa de apoptose.[6]

A fisiopatologia do choque séptico envolve uma disfunção cardiovascular caracterizada por elementos dos choques distributivo, hipovolémico e cardiogénico (figura 2), associados aos níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios.[8,10]

Alguns doentes com sépsis morrem de síndrome de disfunção multiorgânica, desconhecendo-se como é que uma infecção que normalmente é combatida pela maioria dos indivíduos, pode causar acontecimentos nefastos nestes doentes. Apesar da patogénese da

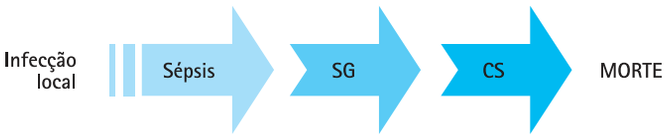


Fig. 1 – Estádios progressivos de sépsis.
A sépsis , sépsis grave (SG) e choque séptico (CS) representam estádios progressivos de uma mesma patologia, na qual a resposta sistémica a determinada infecção pode conduzir a uma reacção inflamatória generalizada em órgãos distantes do insulto inicial e levar eventualmente à sua disfunção
Na sépsis, verifica-se a presença de uma síndrome de resposta inflamatória sistémica, caracterizada pela presença de dois ou mais de quatro critérios (febre ou hipotermia, taquicardia, taquipenia e leucocitose ou leucopénia), associada a uma infecção suspeitada ou demonstrada clínica e/ou microbiologicamente.
A sépsis grave caracteriza-se por uma sépsis com pelo menos um de vários sinais de hipoperfusão ou disfunção de órgão (hipotensão, hipoxémia, oligúria, acidose metabólica, trombocitopénia ou obnubilação).
O choque séptico corresponde a uma sépsis grave associada a uma hipotensão persistente, apesar de uma fluidoterapia adequada.

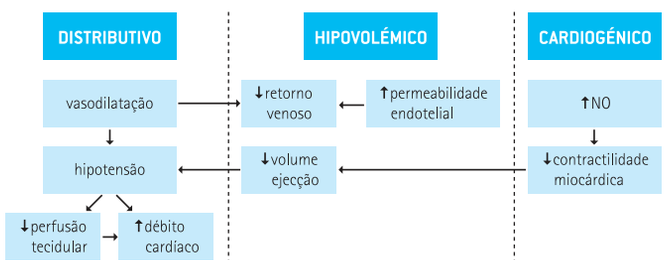


Fig. 2 – Componentes fisiopatológicos do choque séptico.
Inicialmente, o choque séptico apresenta uma componente distributiva, uma vez que a hipotensão e a perfusão tecidular inadequada é acompanhada do aumento do débito cardíaco. A manifestação hemodinâmica mais precoce é a diminuição do tónus venoso, por aumento da capacitância, com retenção periférica e esplâncnica. Entretanto, a diminuição do retorno venoso, responsável por uma diminuição do volume de ejecção, associada à vasodilatação arterial periférica e perda capilar difusa por aumento da permeabilidade endotelial, confere a componente hipovolémica.
Posteriormente, ocorre a componente cardiogénica, pela sobreprodução de monóxido de azoto (NO) pelos cardiomiócitos e células musculares lisas, que leva a um comprometimento da contractilidade miocárdica intrínseca, com dilatação biventricular e diminuição subsequente adicional da fracção de ejecção.

sépsis ser multifactorial, parece que o passo chave para a agressão orgânica reside na activação inapropriada do sistema imunitário.[11]

Marcadores de Susceptibilidade

Os indivíduos podem variar consideravelmente na sua susceptibilidade à infecção e na sua capacidade de recuperação a partir de processos infecciosos aparentemente semelhantes.[12]

Já se realizou a identificação de fortes associações entre o aumento de taxas de mortalidade ou de susceptibilidade à sépsis e diversos polimorfismos em genes codificadores de proteínas envolvidas na mediação e controlo da resposta imunitária inata.[13,14]

O estudo dos polimorfismos genéticos podem providenciar importantes conhecimentos sobre a patogénese da sépsis, sendo possível a identificação de indivíduos em risco de desenvolver ou morrer de infecções graves. Assim que as associações genéticas forem descobertas, a prática médica pode-se tornar mais dirigida, antecipando-se o diagnóstico de doença através da capacidade preditiva das técnicas de biologia molecular.[12]

Objectivos

Com este trabalho pretende-se realizar um estudo sobre a importância dos focos de infecção primária e dos respectivos agentes etiológicos para o desenvolvimento de sépsis, comparando essa análise com estudos anteriores.

/ Materiais e Métodos

Desenho do Estudo e População de Doentes

Estudo retrospectivo longitudinal realizado na Unidade de Cuidados Intensivos de Doenças Infecciosas (UCIDI) e na Unidade de Isolamento Respiratório (UIR) do Hospital de Santa Maria (HSM), em Lisboa.

Identificaram-se os doentes internados nas duas unidades com diagnóstico de sépsis, através da consulta das notas de alta existentes no Arquivo das respectivas unidades, referentes ao período decorrido entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2009.

Utilizou-se como primeiro critério de selecção a presença das palavras "sépsis" ou "choque séptico" no campo dos "Diagnósticos Principais". Dos restantes casos, seleccionaram-se todos aqueles que apresentaram simultaneamente alguma evidência ou suspeita de infecção, bem como a existência dos critérios mínimos para SIRS (quadro I) à data do internamento.

Obteve-se, assim, de um total de 310 casos, uma amostra de 260 casos que preenchiam os critérios mínimos para o diagnóstico de sépsis.

Parâmetros Avaliados

Para cada caso, avaliaram-se os seguintes parâmetros: (1) sexo, (2) idade, (3) factores de risco (tipo e número), (4) internamento (data e período), (5) sistemas envolvidos (porta de entrada e foco de infecção primária), (6) microrganismo(s) isolados(s) (identificação e local de isolamento), (7) estádio apresentado à entrada, (8) procedimentos terapêuticos e (9) prognóstico.

Os parâmetros recolhidos foram tratados estatisticamente na aplicação Microsoft Office 2003, tendo sido efectuadas várias correlações com os diferentes itens.

/ Resultados

Sexo e Idade

Dos 260 doentes avaliados (gráfico I), constatou-se haver uma predominância de indivíduos do sexo masculino (56% *vs* 44%).

QUADRO I – DEFINIÇÃO DE SIRS E DIFERENTES ESTÁDIOS DE SÉPSIS

Condição	Descrição
SIRS*	Presença de dois ou mais dos seguintes critérios: • Temperatura corporal >38,5ºC ou <35,0ºC • Frequência cardíaca >90 batimentos/min • Frequência respiratória >20ciclos/min, PaCO2 >32mmHg ou necessidade de ventilação mecânica • Leucócitos >12.000/mm^3, <4.000/mm^3 ou >10% de formas imaturas (em banda)
Sépsis	SIRS em resposta a pelo menos uma das seguintes condições: • Infecção documentada – exame cultural ou exame directo positivo para microrganismos patogénicos no sangue, na expectoração, na urina ou em qualquer outro fluido orgânico normalmente estéril • Foco de infecção identificado por observação • Suspeita de infecção
SG**	Sépsis com pelo menos um sinal de hipoperfusão ou disfunção de órgão: • Áreas de pele marmoreada • Preenchimento capilar ≥3s • Débito urinário ≤0,5mL/Kg em pelo menos 1h ou necessidade de terapêutica de substituição renal • Lactato >18mg/dL • Alteração abrupta do estado de consciência ou achados anormais no electroencefalograma • Plaquetas <100.000/mm^3 ou coagulação intravascular disseminada (CID) • Lesão pulmonar aguda (ALI) ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) • Disfunção cardíaca, evidenciada no ecocardiograma
CS***	Sépsis grave com pelo menos uma das seguintes condições: • Pressão arterial média <60mmHg (<80mmHg em caso de hipertensão prévia) depois de 20-30mL/kg de "starch", infusão de 40-60mL/kg de solução salina ou manutenção da pressão em cunha da artéria pulmonar (PCWP) de 12-20mmHg • Necessidade de dopamina em doses >5µg/kg/min ou de noradrenalina/adrenalina em doses <0,25µg/kg/min para manter a pressão arterial média >60mmHg (ou >80mmHg em caso de hipertensão prévia)
CSR****	Necessidade de dopamina em doses >15µg/kg/min ou de noradrenalina/adrenalina em doses >0,25µg/kg/min para manter a pressão arterial média >60mmHg (ou >80mmHg em caso de hipertensão prévia)

Fonte – Adaptado de Annane *et al.* (2005).
*SIRS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica; **SG – Sépsis grave; ***CS – Choque séptico;
****CSR – Choque séptico refractário

A idade média (IM) foi 56,8 anos, sendo que 10% dos doentes eram jovens (idade ≤30A), 27% eram adultos (idade entre os 30A e os 50A) e 63% eram idosos (idade >50A). O doente mais novo era um rapaz de 16 anos, enquanto que o mais velho era um homem de 93 anos.

Factores de Risco

Na amostra estudada, 92% dos indivíduos apresentavam pelo menos um factor de risco (quadro III), dos quais 53% eram portadores de patologia cardiovascular, seguidos dos doentes com patologias endocrinológica (27%), psiquiátrica (23%) e do tracto urinário (22%). Em 22% dos casos houve evidência de um internamento hospitalar prévio e, na mesma percentagem, a presença de uma solução de continuidade.

Nos 26 jovens (idade ≤30A), não se evidenciaram factores de risco relevantes, constatando-se um maior número de factores por indivíduo nas faixas etárias mais avançadas. Nos setenta adultos (idade entre os 30A e os 50A), prevaleceu a existência de comorbilidades, em 43% (37% para seropositividade para o vírus da imunodeficiência humana [VIH]), bem como de uma solução de continuidade, em 29% (23% para toxicodependência). Nos 164 idosos (idade >50A), os factores de risco cardiovasculares são predominantes, em 72% (45% para hipertensão arterial), seguidos das patologias endocrinológica, em 35% (29% para diabetes mellitus) e urinária, em 29% (20% para insuficiência renal crónica).

Data e Período de Internamento

Nos ano de 2007 entraram 100 doentes, em 2008 deram entrada 91 e, em 2009, o número de entradas foi de 69 doentes, respectivamente (gráfico II). Registou-se um maior número de entradas nos meses de Maio/Junho, nos três anos consecutivos (21%, 22% e 26%).

O período médio de internamento (PIm) foi de 9,8 dias, com um período mínimo de 1 hora e o máximo de 64 dias. Dois terços dos doentes (66%) tiveram um internamento com um período inferior a dez dias.

Os indivíduos jovens tiveram um período médio de internamento superior (PIm=11,5d) relativamente aos adultos (PIm=9,8d) e aos idosos (PIm=9,6d).

Foco de Infecção Primária

O aparelho respiratório constituiu o principal foco de infecção primária, identificado em 33,1% dos doentes (quadro IV), seguido do sistema nervoso central, em 20,8%. Em 19 doentes (7,3%), observou-se

QUADRO II – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE SÉPSIS

Infecção, documentada ou suspeitada, e pelo menos uma das seguintes condições:

Variáveis gerais
- Temperatura corporal: febre (>38,3ºC) ou hipotermia (<36,0ºC)
- Frequência cardíaca >90 batimentos/min
- Taquipneia
- Alteração do estado de consciência
- Edema significativo ou balanço hídrico positivo (>20 mL/kg em mais de 24 horas)
- Hiperglicemia (glicose plasmática >120 g/dL) em doentes sem diabetes mellitus

Variáveis inflamatórias
- Leucocitose (leucócitos >12.000/µL), leucopenia (leucócitos <4.000/ µL) ou contagem leucocitária normal com >10% de formas imaturas (em banda)

Variáveis hemodinâmicas
- Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica <90mmHg, pressão arterial média <70mmHg ou uma diminuição da pressão arterial sistólica em >40mmHg)

Variáveis de disfunção de órgão
- Hipoxemia arterial (PaO_2/FIO_2 <300)
- Oligúria aguda (débito urinário ≤0,5mL/Kg em pelo menos 1h ou 45mmol/L em pelo menos 2h, apesar de hidratação adequada)
- Aumento de creatinina em >0,5mg/dL
- Alterações de coagulação (INR >1,5 ou aPTT >60seg)
- Íleus (ruídos hidroaéreos ausentes)
- Trombocitopenia (plaquetas <100.000/µL)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total >4 g/dL)

Variáveis de perfusão tecidual
- Hiperlactatemia (lactato >18mg/dL)
- Preenchimento capilar diminuído ou áreas de pele marmoreada

Fonte – Adaptado de Dellinger et al. (2008).
aPTT, tempo de tromboplastina activada; FIO2, fracção de oxigénio inspirado; INR, razão normalizada internacional.

QUADRO III – DISTRIBUIÇÃO RELATIVAMENTE AOS FACTORES DE RISCO

Pat. Cardiovascular	**139**	**(53%)**
Hipertensão arterial	87	(33%)
Aterosclerose	60	(23%)
Fibrilhação auricular	45	(17%)
Insuficiência cardíaca	31	(12%)
Valvulopatia	12	(5%)
Insuficiência venosa	8	(3%)
Vasculite	3	(1%)
Pat. Endocrinológica	**70**	**(27%)**
Diabetes mellitus	57	(22%)
Hipotiroidismo	10	(4%)
Obesidade	7	(3%)
Hipertiroidismo	2	(1%)
Pat. Psiquiátrica	**61**	**(23%)**
Álcool	30	(12%)
Depressão	16	(6%)
Dependência	12	(5%)
Demência	8	(3%)
Psicose	5	(2%)
Tentativa de suicídio	3	(1%)
Pat. Urinária	**58**	**(22%)**
IRC	38	(14%)
HBP	10	(4%)
Neoplasia	5	(2%)
Hidronefrose	4	(2%)
Transplante renal	2	(1%)
Sol. Continuidade	**58**	**(22%)**
Diálise	15	(6%)
Toxicodependência	14	(5%)
Cirurgia	12	(5%)
Úlcera	11	(4%)
Traumatismo	6	(2%)
Cateter central	3	(1%)
Hospitalização	**58**	**(22%)**

Pat. Pulmonar	**54**	**(21%)**
Tabaco	23	(9%)
DPOC	19	(7%)
Asma	10	(4%)
Fibrose	7	(3%)
Neoplasia	3	(1%)
Apneia de sono	3	(1%)
Fármacos	**46**	**(18%)**
Corticosteróides	25	(10%)
Imunossupressores	20	(8%)
Citostáticos	17	(7%)
Pat. Hematológica	**46**	**(18%)**
Linfoma	14	(5%)
Leucemia	10	(4%)
Mieloma	10	(4%)
Anemia	9	(3%)
Esplenectomia	5	(2%)
Trombocitopenia	2	(1%)
Infecção	**45**	**(17%)**
VIH	35	(13%)
VHC	15	(6%)
VHB	7	(3%)
M. tuberculosis	5	(2%)
Pat. Gastrintestinal	**15**	**(6%)**
Carcinoma cólon	4	(2%)
Polipose	3	(1%)
DII	3	(1%)
Esofagite/Gastrite	3	(1%)
Diverticulose	2	(1%)
Isquemia intestinal	1	(0,4%)
Carcinoma esófago	1	(0,4%)
Outros	**26**	**(10%)**

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica; DII – doença inflamatória intestinal; HBP – hipertrofia benigna da próstata; IRC – insuficiência renal crónica; VHB – vírus da hepatite B; VHC – vírus da hepatite C.

a existência de mais de que um foco infeccioso com repercussão sistémica. Não se identificou qualquer foco em 33 indivíduos (13%).

Os homens tiveram uma maior prevalência na maior parte das infecções primárias, à excepção das urinárias e das cardíacas, mais prevalentes nas mulheres, em 60% e 56%, respectivamente.

Relativamente à idade, dos 25 doentes com infecções urinárias, 92% tinham mais de 50 anos (IM=66,2A), enquanto que nos 86 doentes com infecções respiratórias, essa percentagem diminuiu para os 55% (IM=54,9A).



A prevalência das infecções pulmonares e neurológicas foi superior nos meses de Novembro a Fevereiro, em 45-56% e em 29-31%, respectivamente (gráfico III). Nos meses de Maio a Junho, as infecções cutâneas ou gastrintestinais atingiram os 17% e 13%, respectivamente. As infecções urinárias tiveram uma maior prevalência nos meses de Setembro a Outubro, em 17%.

Dos 86 doentes com infecções respiratórias, todos tinham pelo menos um factor de risco descrito, apresentando um maior número de factores por indivíduo, nomeadamente a existência de patologias cardiovascular, em 50%, e pulmonar, em 36%, bem como a ocorrência de internamento prévio hospitalar, registado em 33%.

Nos 54 doentes com infecções neurológicas, foi possível identificar, como provável porta de entrada, o aparelho otorrinolaringológico (otites/otomastoidites e/ou sinusopatias), em 44%, bem como a pele, em 7% (três traumatismos e uma drenagem ventricular externa). Nos nove casos de infecções cardíacas, a pele, em três doentes (duas úlceras e um caso de toxicodependência) e o aparelho gastrintestinal, num doente (diverticulose), constituíram as prováveis portas de entrada.

Número e Local de Isolamentos

Em 120 doentes (46%), foi isolado apenas um agente etiológico. Isolaram-se-se pelo menos dois agentes em 12% dos indivivíduos. Este isolamento foi possível em 101 doentes (39%) através do estudo das amostras sanguíneas, por hemocultura ou pesquisa de DNA.

Verificou-se existir uma relação directa entre o número de factores de risco e a percentagem de isolamentos sanguíneos, variando de 17%, nos indivíduos sem factores de risco descritos, para 58%, nos com mais de quatro factores.

Ocorreu um maior número de isolamentos do agente infeccioso por hemoculturas nas infecções cardíacas (100%) e nas urinárias (72%) (gráfico IV). Obtiveram-se hemoculturas positivas em 52% dos casos sem foco infeccioso identificável e em 61% das infecções multissistémicas. Dos 25 doentes com infecção urinária, registou-se em 72% o isolamento de agente na urina, bem como nas 54 infecções neurológicas, ocorreu o isolamento de agente no líquor em 65%.

Microrganismos Isolados

Registaram-se 189 isolamentos microbiológicos relativamente às infecções primárias, as quais são maioritariamente (88,4%) de etiologia bacteriana, estando os fungos (6,5%) e os vírus (4,3%) em segundo plano (quadro V). As bactérias Gram-positivo são prevalentes (49,2%) relativamente às Gram-negativo (39,2%).

Os 74 doentes com infecções por bactérias Gram-positivo tiveram um internamento mais prolongado (Plm=13,4d) relativamente aos 50 doentes infectados por bactérias Gram-negativo (Plm=7,4d).

As bactérias Gram-positivo tiveram maior responsabilidade no desenvolvimento de infecções cardíacas (100%), neurológicas (75%), cutâneas (67%) e respiratórias (55%). Nas infecções gastrintestinais

e urinárias, as bactérias Gram-negativo tiveram uma maior prevalência, em 68% e 67%, respectivamente.

Dos dezasseis doentes com infecções cutâneas, o agente responsável em 25% foi o *Staphylococcus aureus* (quadro VI). Nas nove infecções cardíacas, o mesmo agente foi isolado em 56% dos casos. *Streptococcus pneumoniae* foi prevalente nas infecções neurológicas, em 35% dos 54 casos. Nos 86 doentes com infecções respiratórias, este agente partilhou a sua importância com *Pseudomonas aeruginosa* (ambos em 7%). Nas infecções gastrintestinais, *Escherichia coli* foi isolada em 33% dos dezoito doentes. Nas 25 infecções urinárias, o mesmo agente foi isolado em 52% dos casos.

Estádio à Entrada

No momento da entrada na unidade, 165 doentes (63%) apresentavam sépsis grave. Os casos de sépsis propriamente dita e de choque séptico ocorreram em menor número (8% e 29%).

Relativamente à idade, 68% dos 75 doentes que se apresentaram com choque séptico à entrada tinham idade superior a 50 anos (IM=58,8A). Esta percentagem desceu para 60%, dos vinte casos de sépsis (IM=51,9A).

Os indivíduos que entraram com choque séptico apresentavam um maior número de factores de risco (3,1fpi vs 2,3fpi), nomeadamente cardiovasculares (63%), urinários (33%), a hospitalização anterior (33%) e a patologia endocrinológica (32%).

O desenvolvimento de choque séptico ocorreu mais frequentemente nas infecções cutâneas (69%) e urinárias (67%), em contraste com as infecções neurológicas (gráfico V), mais associadas a sépsis grave (87%).

Obteve-se uma maior proporção de isolamentos sanguíneos nos casos de choque séptico (55%) relativamente as casos de sépsis (30%) e sépsis grave (33%).

Em 48% das infecções por bactérias Gram-negativo, ocorreu o desenvolvimento de choque séptico. Esta percentagem baixa para os 30% nas infecções por bactérias Gram-positivo.

Procedimentos Terapêuticos

Para a resolução da própria infecção, recorreu-se à antibioterapia (100%) e à remoção da fonte de infecção (9%), nomeadamente à desbridação, toracocentese, paracentese ou amputação. Em situações de hipotensão, recorreu-se à fluidoterapia, em 89%, bem como a transfusões sanguíneas, em 36%, e/ou à administração de aminas vasopressoras, em 48%. Aquando da necessidade de oxigenoterapia, utilizou-se máscara, em 20%, ou ventilação mecânica assistida, em 50%. Em 19% dos casos, recorreu-se a hemodiálise nos doentes com oligoanúria refractária à administração de diuréticos e à fluidoterapia.

Os doentes que deram entrada com choque séptico necessitaram de um maior número de procedimentos terapêuticos, relativamente aos doentes com sépsis grave, nomeadamente fluidoterapia (97% *vs* 58%), transfusão sanguínea (41% *vs* 25%), administração de aminas vasopressoras (99% *vs* 32%), submissão a ventilação mecânica (65% *vs* 48%), bem como a hemodiálise (33% *vs* 13%).

Prognóstico

A taxa de mortalidade dos 260 doentes foi de 32%.

Dos 82 doentes falecidos, 92% tinham uma idade superior a 30 anos.

Os doentes que faleceram apresentavam mais factores de risco (2,8fpi), relativamente aos sobreviventes (2,4fpi), nomeadamente a existência de patologia hematológica (34%), o internamento hospitalar prévio (30%), a infecção pré-existente (26%) e a utilização de fármacos imunossupressores (24%).

Dos indivíduos que faleceram, 63% tiveram um período de internamento inferior a cinco dias (Plm=7,4d), enquanto que este valor desce para os 28% nos sobreviventes (Plm=11d).

A maior taxa de mortalidade ocorreu nos dezanove casos de infecções multissistémicas, em 47%, seguindo-se nos 33 casos de sépsis sem foco infeccioso identificável, em 42%. Dos casos de infecção com focos identificados (gráfico VI), registou-se nas infecções cutâneas uma mortalidade de 38% e, nas respiratórias, 37%.

Dos 82 doentes que faleceram, 52% tiveram hemoculturas positivas.

Verificou-se uma maior mortalidade nas infecções por bactérias Gram-negativo, em 38%, em comparação com as infecções por Gram-positivo, em 28%.

A mortalidade no grupo de indivíduos que se apresentavam com sépsis, sépsis grave e choque séptico à entrada da unidade foi de 0%, 27 e 49%, respectivamente.

/ Discussão

A incidência da sépsis ronda os 50-95 casos por 100.000 habitantes por ano, e tem vindo a aumentar em 9% em cada ano,[15,16] tendo em conta o envelhecimento da população, o aumento do número de doentes infectados com microrganismos multirresistentes, dos doentes imunocomprometidos, das cirurgias prolongadas e de alto risco,[17] da má nutrição hospitalar, das neoplasias e da diabetes, bem como das técnicas diagnósticas e terapêuticas cada vez mais invasivas. Um estudo espanhol recente aponta para uma incidência de 367 casos por 100.000 habitantes.[18]

Esta patologia constitui 2-11% dos internamentos hospitalares, dos quais, 59% necessitam de cuidados intensivos.[19,20] Por outro lado, entre 25 a 75% dos doentes internados nas unidades de cuidados intensivos (UCI) sofrem de sépsis,[15,16,21] tornando esta a principal razão para o internamento neste tipo de unidade.[22] Dada a especificidade da UCIDI/UIR, justifica-se que 84% dos doentes aqui internados apresente sépsis.

O predomínio relativamente aos homens na amostra deste estudo (56%) é corroborado pela bibliografia (60-65%).[17,23,24] A causa para este facto deverá ser multifactorial, embora o número médio de factores de risco verificado não seja significativamente diferente entre os dois sexos. Segundo os vários estudos, a ocorrência de sépsis é maior entre a sexta e sétima décadas de vida,[18,23] como aliás se verifica também neste estudo.

Os doentes com idade inferior aos dezasseis anos são habitualmente internados no Serviço de Pediatria, o que justifica a idade do doente mais novo.

Os factores predisponentes ao desenvolvimento de sépsis são a neoplasia, a imunodeficiência, a insuficiência crónica de órgão e os factores iatrogénicos, bem como os genéticos.[3] Tendo em conta a idade média da amostra (56,8A), entende-se a predominância das patologias cardiovascular, endocrinológica e urinária, factores de risco que sobressaem no grupo dos idosos. Nos jovens, existem menos factores de risco para a infecção,[25] tal como descrito neste estudo. Nos adultos, existe uma grande percentagem de indivíduos infectados pelo VIH e que apresentam uma solução de continuidade, nomeadamente traumatismos ou portas de entrada na pele.

Apenas 22% dos doentes foram internados por infecção nosocomial, percentagem inferior às registadas noutros estudos (35%-75%).[26,27,28] No entanto, há que realçar a prevalência das infecções nosocomiais de origem pulmonar e gastrintestinal (ambas com 33%).

Por regra, a incidência da sépsis é maior durante o Inverno, provavelmente relacionado com a fonte respiratória.[26,29] De facto, neste estudo, as infecções respiratórias são predominantes nos meses de Novembro a Fevereiro, seguidas das neurológicas. No entanto, verificou-se um maior número de entradas nos meses de Maio a Junho, durante os quais as infecções gastrintestinais e cutâneas ganham alguma importância, sem, no entanto, chegar a prevalecer sobre os dois tipos de infecção anteriores.

QUADRO IV – DISTRIBUIÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE INFECÇÃO, RELATIVAMENTE AO SISTEMA ENVOLVIDO

	n.º	%		n.º	%
Partes Moles e Articulações	**16**	**(6,2%)**	**Aparelho Gastrintestinal**	**18**	**(6,9%)**
Celulites	5	(1,9%)	Gastrenterites	7	(2,7%)
Úlceras	4	(1,5%)	Abcessos hepáticos	4	(1,5%)
Erisipelas	2	(0,8%)	Colites	3	(1,2%)
Fasceítes necrosantes	2	(0,8%)	Infecções biliares	3	(1,2%)
Cateteres infectados	2	(0,8%)	Peritonites	1	(0,4%)
Artrites	1	(0,4%)	**Aparelho Urinário**	**25**	**(9,6%)**
Sistema Nervoso Central	**54**	**(20,8%)**	Infecções urinárias	21	(8,1%)
Meningites	42	(16,2%)	Pielonefrites	3	(1,2%)
Meningoencefalites	10	(3,8%)	Abcessos perirrenais	1	(0,4%)
Empiemas subdurais	1	(0,4%)	**Multissistémico**	**19**	**(7,3%)**
Abcessos cerebrais	1	(0,4%)	**Não identificado**	**33**	**(12,7%)**
Aparelho Respiratório	**86**	**(33,1%)**			
Pneumonias	84	(32,3%)			
Pleurites	2	(0,8%)			
Coração	**9**	**(3,5%)**			
Endocardites	9	(3,5%)			

n.º – número de indivíduos; % – frequência relativamente ao número total de indivíduos (n=260)

Considera-se habitual o período médio de internamento de dez dias, para uma sépsis tratada numa UCI.[22]

Actualmente, consideram-se como causas de sépsis, a pneumonia, a bacteriemia, a presença de cateter intravascular infectado e as infecções intra-abdominais, urinária e de feridas cirúrgicas.[30] Analisando a amostra estudada, e tendo em conta os objectivos do trabalho, verificou-se ser necessário realizar algumas adaptações relativamente à utilização destas categorias, utilizando a lógica dos sistemas orgânicos. Daí a utilização das oito categorias presentes no quadro IV.

A pneumonia, assim como a bacteriemia e a infecção multissistémica, são cada vez mais relevantes ao longo do tempo, enquanto que o número de infecções abdominais se tem mantido inalterado e as infecções urinárias têm diminuído de incidência.[3] Este estudo veio acrescentar à importância das infecções respiratórias, as neurológicas.

Neste estudo, não se conseguiu identificar qualquer foco de infecção primária em apenas 13% dos casos (33 doentes), valor inferior ao descrito em estudos anteriores, 20 a 35%.[23,24]

Justifica-se a predominância das mulheres na urosépsis, pelas razões anatómicas que levam ao maior número de infecções urinárias neste género.

O aparelho otorrinolaringológico constitui a principal porta de entrada para o desenvolvimento de uma infecção neurológica, devido à proximidade e continuidade anatómicas.

Em cerca de 25-40% dos casos, não é isolado qualquer microrganismo causador de sépsis, possivelmente devido à ausência de recolha de amostras, à instituição de antibioterapia prévia ou mesmo a deficiências nas tecnologias microbiológicas.[3,26,31] Neste análise, não

QUADRO V – DISTRIBUIÇÃO DOS AGENTES ETIOLÓGICOS ISOLADOS NOS FOCOS DE INFECÇÃO PRIMÁRIA

	n.º	%
Bactérias Gram-positivo	**93**	**(49,2%)**
Streptococcus pneumoniae	26	(13,8%)
Staphylococcus aureus MSSA	15	(7,9%)
MRSA	12	(6,3%)
Listeria monocytogenes	7	(3,7%)
Enterococcus faecalis	7	(3,7%)
Enterococcus faecium	5	(2,6%)
Streptococcus bovis	4	(2,1%)
Mycobacterium tuberculosis	4	(2,1%)
Staphylococcus hominis	2	(1,1%)
Clostridium difficile	2	(1,1%)
Streptococcus pyogenes	2	(1,1%)
Gemella morbillorum	1	(0,5%)
Streptococcus mitis	1	(0,5%)
Streptococcus constellatus	1	(0,5%)
Streptococcus uberis	1	(0,5%)
Streptococcus dysgalactiae	1	(0,5%)
Staphylococcus warneri	1	(0,5%)
Enterococcus avium	1	(0,5%)
Fungos	**12**	**(6,5%)**
Candida albicans	5	(2,6%)
Pneumocystis jiroveci	2	(1,1%)
Cryptococcus neoformans	2	(1,1%)
Aspergillus niger	1	(0,5%)
Candida guillermondi	1	(0,5%)
Candida krusei	1	(0,5%)

	n.º	%
Bactérias Gram-negativo	**74**	**(39,2)**
Escherichia coli	26	(13,8%)
Pseudomonas aeruginosa	13	(6,9%)
Klebsiella pneumoniae	7	(3,7%)
Acinetobacter baumannii	5	(2,6%)
Neisseria meningitidis	4	(2,1%)
Proteus mirabilis	4	(2,1%)
Enterobacter cloacae	4	(2,1%)
Citrobacter freundii	3	(1,6%)
Haemophilus influenzae	2	(1,1%)
Rickettsia conorii	1	(0,5%)
Klebsiella oxytoca	1	(0,5%)
Citrobacter analonaticus	1	(0,5%)
Salmonella thyphimurium	1	(0,5%)
Salmonella enteritidis	1	(0,5%)
Serratia marcescens	1	(0,5%)
Vírus	**8**	**(4,2%)**
Varicella-zoster	3	(1,6%)
Influenza	3	(1,6%)
Citomegalovírus	2	(1,1%)
Protistas	**2**	**(1,1%)**
Plasmodium falciparum	2	(1,1%)

n, número de isolamentos; %, frequência relativamente ao número total de isolamentos (n=189)

houve isolamento de qualquer microrganismo em 42% dos indivíduos, valor este que se aproxima dos valores referidos na literatura.

A bacteriemia pode ser documentada em 25-50% dos doentes.[20,26] Nesta análise, verificou-se a obtenção de hemoculturas positivas em 39% dos casos.

Verificou-se que, para a ocorrência de sépsis numa infecção urinária, terá de haver uma bacteriemia, comprovada em 72% dos casos por hemocultura. Por outro lado, o número de isolamentos sanguíneos nas infecções respiratórias foi muito inferior, em 23%. Deduz-se assim bastar apenas um foco infeccioso pulmonar, muitas vezes inacessível à recolha de amostras para isolamento microbiológico, associado a um inoculo sanguíneo mais pequeno, para ocorrer o desenvolvimento de uma sépsis.

Nos anos oitenta, 70% dos casos de sépsis eram causados por bactérias Gram-negativo (Enterobacteriaceae e *Pseudomonas*), quase sempre de origem gastrintestinal, tendo esta percentagem diminuído ao longo dos anos até 2000, para 25-40%. Mais recentemente, as infecções por bactérias Gram-positivo (*Staphyloccocus* e *Streptococcus*) atingiram uma maior percentagem (30-55%) nos internamentos hospitalares. Provavelmente, esta situação é uma consequência de uma maior utilização de próteses e dispositivos vasculares invasivos e do aumento da prevalência de microrganismos multirresistentes (MRSA), responsáveis pelo aumento do período de internamento, de complicações pós-operatórias, de custos de tratamento bem como da mortalidade. A incidência de sépsis por fungos tem aumentado na última década, havendo referência a percentagens entre os 4 e os 12% das séries de sépsis. Os vírus e parasitas representam 2 a 4% das causas de sépsis.[17,32,33,34] As proporções observadas neste estudo assemelham-se à casuística internacional.

De uma maneira geral, as infecções cutâneas, neurológicas, respiratórias e cardíacas foram originadas maioritariamente por bactérias Gram-positivo, nomeadamente *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Nas infecções gastrintestinais e urinárias predominaram as bactérias Gram-negativo, representadas por *Escherichia coli*. Estes resultados estão de acordo com os diversos estudos realizados para cada tipo de infecção.[35,36,37,38,39,40]

Os diversos estudos apontam para uma proporção de incidência entre sépsis, sépsis grave e choque séptico de 30-50%, 9-36% e 3-40%, respectivamente.[20,23,24,26] Neste estudo, a sépsis é muito menos representada, provavelmente pela sua menor necessidade dos tratamentos específicos da UCIDI/UIR.

Como se verificou, os doentes mais velhos atingiram estádios mais avançados de sépsis, devido ao maior número de factores de risco e da resposta imunitária à infecção alterada, para além da má nutrição, da exposição acrescida de bactérias patogénicas potencialmente resistentes em casas de repouso e da utilização de dispositivos médicos.[41] As patologias cardiovascular e renal implicam uma menor capacidade de resposta às alterações hemodinâmicas presentes na resposta sistémica à infecção, daí que constituam os principais factores de risco para a ocorrência de choque séptico.

Nesta análise, as percentagens de sépsis grave e choque séptico resultantes de pneumonia, respectivamente 74% e 17%,

QUADRO VI – DISTRIBUIÇÃO DOS AGENTES ETIOLÓGICOS CONSOANTE O FOCO PRIMÁRIO DE INFECÇÃO

	n	%		n	%
Partes Moles e Articulações	**13**	**(81%)**	**Sistema Nervoso Central**	**40**	**(74%)**
Staphylococcus aureus	4	(25%)	*Streptococcus pneumoniae*	19	(35%)
Staphylococcus warneri	1	(6%)	*Listeria monocytogenes*	7	(13%)
Streptococcus pyogenes	1	(6%)	*Neisseria meningitidis*	4	(7%)
Enterococcus faecalis	1	(6%)	Varicella-zoster	3	(6%)
Enterococcus faecium	1	(6%)	*Haemophilus influenzae*	2	(4%)
Pseudomonas aeruginosa	1	(6%)	*Streptococcus mitis*	1	(2%)
Escherichia coli	1	(6%)	*Mycobacterium tuberculosis*	1	(2%)
Klebsiella pneumoniae	1	(6%)	*Pseudomonas aeruginosa*	1	(2%)
Citrobacter analonaticus	1	(6%)	*Escherichia coli*	1	(2%)
Candida albicans	1	(6%)	*Serratia marcescens*	1	(2%)
Aparelho Respiratório	**33**	**(38%)**	**Aparelho Gastrintestinal**	**17**	**(94%)**
Streptococcus pneumoniae	6	(7%)	*Escherichia coli*	6	(33%)
Pseudomonas aeruginosa	6	(7%)	*Klebsiella pneumoniae*	2	(11%)
Staphylococcus aureus	5	(6%)	*Enterobacter cloacae*	2	(11%)
Influenza	3	(3%)	*Clostridium difficile*	2	(11%)
Acinetobacter baumannii	2	(2%)	*Streptococcus pneumoniae*	1	(6%)
Escherichia coli	2	(2%)	*Streptococcus constellatus*	1	(6%)
Klebsiella pneumoniae	2	(2%)	*Gemella morbillorum*	1	(6%)
Candida albicans	2	(2%)	*Enterococcus faecium*	1	(6%)
Pneumocystis jiroveci	2	(2%)	*Proteus mirabilis*	1	(6%)
Citomegalovirus	1	(1%)	*Salmonella thyphimurium*	1	(6%)
Streptococcus uberis	1	(1%)	*Salmonella enteritidis*	1	(6%)
Enterococcus faecium	1	(1%)	**Aparelho Urinário**	**27**	**(108%)**
Enterococcus avium	1	(1%)	*Escherichia coli*	13	(52%)
Enterobacter cloacae	1	(1%)	*Staphylococcus aureus*	3	(12%)
Candida krusei	1	(1%)	*Enterococcus faecalis*	3	(12%)
Cryptococcus neoformans	1	(1%)	*Candida albicans*	2	(8%)
Aspergillus niger	1	(1%)	*Staphylococcus hominis*	1	(4%)
Coração	**10**	**(111%)**	*Enterococcus faecium*	1	(4%)
Staphylococcus aureus	5	(56%)	*Pseudomonas aeruginosa*	1	(4%)
Streptococcus bovis	2	(22%)	*Klebsiella oxytoca*	1	(4%)
Staphylococcus hominis	1	(11%)	*Enterobacter cloacae*	1	(4%)
Streptococcus dysgalactiae	1	(11%)	*Citrobacter freundii*	1	(4%)
Enterococcus faecalis	1	(11%)			

n – número de isolamentos % – frequência relativamente ao número de isolamentos por foco primário de infecção

são superiores às de um estudo realizado (48% e 5%),[42] em que se avaliava a pneumonia adquirida na comunidade. O facto de se ter incluído a pneumonia nosocomial (proveniente de internamento anterior aquando da entrada), com uma importância de 33%, terá contribuído para estes valores. Por outro lado, realçamos que uma pneumonia não tem que ser tratada obrigatoriamente numa UCI, pelo que o estudo nesta unidade enviesa obrigatoriamente os resultados.

A grande associação entre as infecções neurológicas e a sépsis grave, em 87%, deve-se ao facto de na maioria dos casos haver alteração do estado de consciência, sem que sejam envolvidas grandes alterações hemodinâmicas, o que desencadearia o choque séptico.

As infecções cutâneas foram a causa de choque séptico em grande percentagem (69%) e paralelamente registou-se uma elevada mortalidade (38%). A pele normalmente constitui uma barreira eficaz contra a entrada de microrganismos invasores. No entanto, quando surge uma solução de continuidade, associada a imunossupressão e/ou irrigação tecidular insuficiente, estão criadas as condições para o desenvolvimento de uma sépsis.

As infecções respiratórias apresentaram uma elevada mortalidade (37%), de um modo semelhante a outros estudos,[26] embora originem menor percentagem de choque séptico (17%). Por outro lado, as infecções urinárias apresentaram uma mortalidade inferior (21%), apesar das estarem associadas mais frequentemente ao desenvolvimento de choque séptico (67%), provavelmente associado à maior idade média e ao maior número de factores de risco apresentados.

A incidência de hemoculturas positivas geralmente aumenta com a gravidade da situação. Noutros estudos, verificou-se a existência de hemoculturas positivas em 15-20% dos doentes com sépsis, 25-50% na sépsis grave e 65-70% dos casos de choque séptico.[24,43,44,45] Nesta análise, observaram-se valores proporcionalmente semelhantes para os três estádios progressivos, 30%, 33% e 55%. Do mesmo modo, a presença de hemoculturas positivas está associada a uma maior mortalidade, relação ainda controversa.[24,26,44] Estas relações estarão em parte relacionadas com a associação entre o número de factores de risco descritos e o número de isolamentos obtidos.

Verifica-se haver uma associação entre as infecções por bactérias Gram-negativo a uma maior percentagem de choque séptico e maior mortalidade, em comparação com

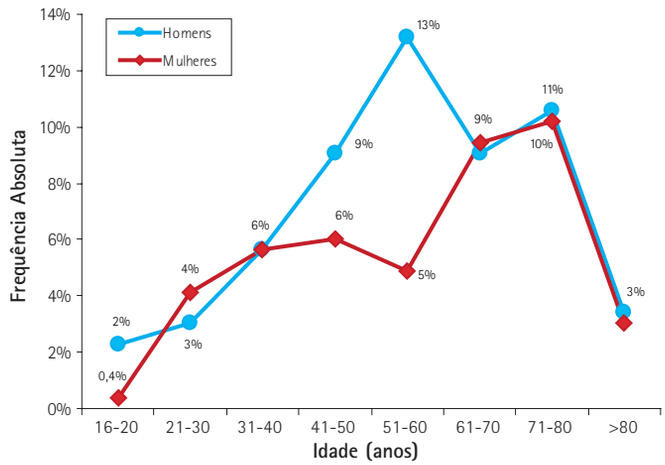


Gráfico I – Distribuição relativamente à idade e sexo

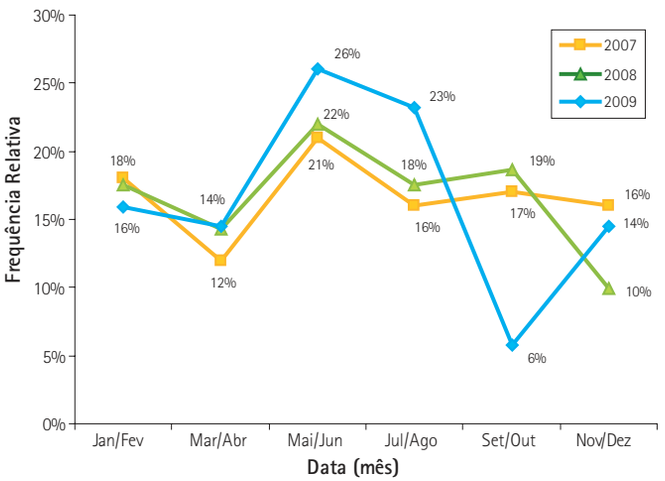


Gráfico II – Distribuição relativamente à data de internamento, consoante o ano

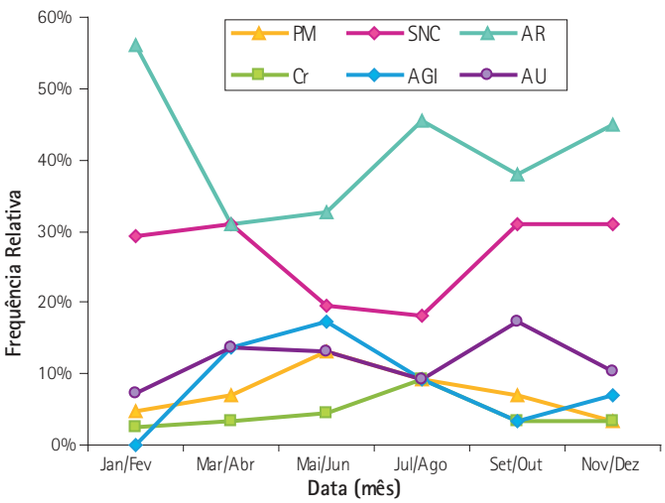


Gráfico III – Distribuição dos diferentes tipos de infecção primária consoante a época do ano

PM, partes moles; SNC, sistema nervoso central; AR, aparelho respiratório; Cr, coração; AGI, aparelho gastrintestinal; AU, aparelho urinário

as infecções por bactérias Gram-positivo, em concordância com outros estudos.[32,45] Deste modo, presume-se que as bactérias Gram-negativo, apesar de terem uma capacidade invasiva inferior, têm um efeito mais agressivo sobre o hospedeiro, envolvendo o processo inflamatório inerente um perfil de citocinas distinto, relativamente às bactérias Gram-positivo.[46]

O agravamento dos vários estádios da sépsis leva ao aparecimento de complicações como a síndrome de dificuldade respiratória aguda e a insuficiência renal aguda,[24] que implicam a utilização tanto de ventilação mecânica como de hemodiálise, respectivamente. Estes dois tipos de intervenção tiveram uma prevalência superior nesta análise (50% e 19%), relativamente às de outros estudos consultados (19,4% e 8,3%),[26] o que se justifica pela especificidade da UCIDI/UIR.

Nos Estados Unidos, o choque séptico é a décima terceira causa de morte e a primeira nas UCI não cardíacas. Apesar do número absoluto de mortes por sépsis ter aumentado nas últimas décadas, devido ao agravamento da incidência desta patologia,[28] a mortalidade por sépsis tem diminuído, graças ao estabelecimento criterioso de protocolos de diagnóstico e de terapêutica.[17]

As taxas de mortalidade na sépsis podem variar entre 18 a 55%,[15,16,17,22,43] pelo que se pode considerar que a mortalidade obtida nesta análise, 32%, foi bastante aceitável.

Os indivíduos mais velhos apresentam uma mortalidade superior, podendo-se considerar a idade como um preditor para a mortalidade. Por outro lado, mais idosos tiveram internamentos mais curtos. Verificou-se que os indivíduos que morreram tiveram um período de internamento inferior, relativamente aos sobreviventes, o que vem relatado noutros estudos.[25] Provavelmente, estes doentes, quando chegaram à UCIDI/UIR, já se encontravam bastante debilitados e, por isso, já com um prognóstico reservado, sem grandes hipóteses de sobrevivência.

As taxas de mortalidade por sépsis, sépsis grave e choque séptico relatadas são de 12-17%, 10-40% e 30-73%, respectivamente. A mortalidade a curto prazo por choque séptico diminuiu significativamente de 62%, no início dos anos 90, para 46%, em 2007.[23,24,26,47] Nesta análise, a mortalidade para sépsis grave foi de 27% e de 49% para choque séptico. No entanto, a mortalidade para sépsis propriamente dita foi nula, resultado sem grande significado, tendo em conta o tamanho deste grupo.

Verifica-se que os factores que influenciam o prognóstico são o sexo, a idade, a existência de doenças ou implicações subjacentes (VIH, imunossupressão, neoplasia, hospitalizações), o foco primário de infecção, o resultado da hemocultura, o agente infeccioso e o tipo de resposta do hospedeiro.[21,48] Nos indivíduos mais velhos ou nos imunocomprometidos, o sistema imunitário, debilitado, não consegue lidar com a infecção tão eficazmente como o resto da população.

O choque séptico continua a ser a maior fonte tanto de morbilidade como de mortalidade, a curto e longo prazo, representando um

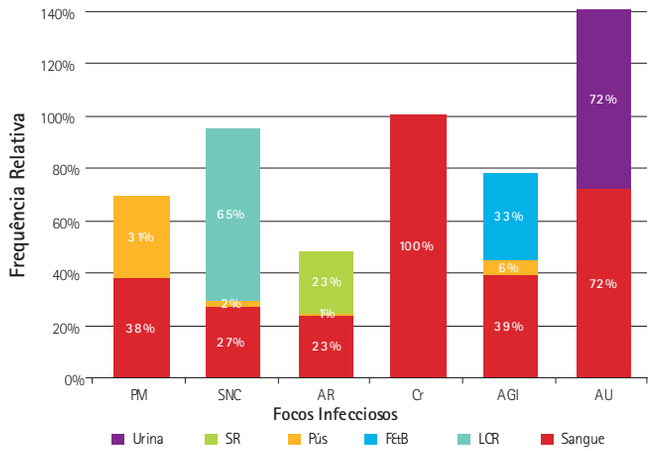


Gráfico IV – Distribuição das identificações microbiológicas positivas por material de colheita, consoante o foco primário de infecção
PM, partes moles; SNC, sistema nervoso central; AR, aparelho respiratório; Cr, coração; AGI, aparelho gastrintestinal; AU, aparelho urinário; FEtB, fezes e bílis; SR, secreções respiratórias; LCR, líquor

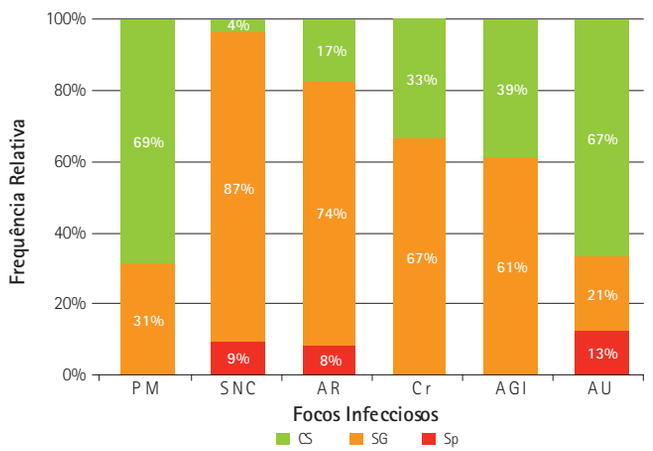


Gráfico V – Distribuição do estádio de sépsis apresentado à entrada consoante o foco primário de infecção
PM, partes moles; SNC, sistema nervoso central; AR, aparelho respiratório; Cr, coração; AGI, aparelho gastrintestinal; AU, aparelho urinário; Sp, sépsis; SG, sépsis grave; CS, choque séptico

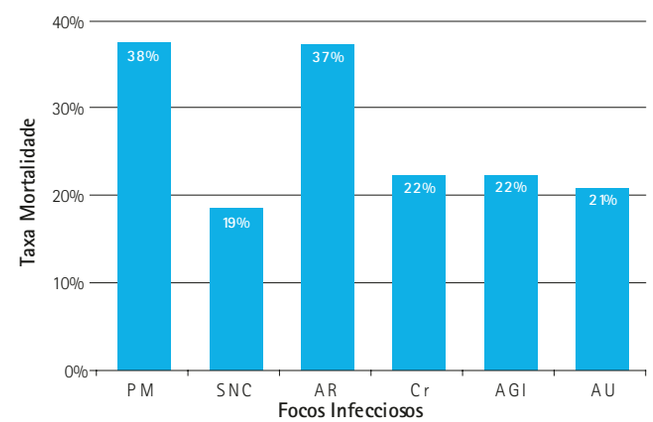


Gráfico VI – Distribuição das taxas de mortalidade consoante o foco primário de infecção
PM, partes moles; SNC, sistema nervoso central; AR, aparelho respiratório; Cr, coração; AGI, aparelho gastrintestinal; AU, aparelho urinário

grande peso nas despesas do sistema de saúde.[3] A compreensão da etiologia, da patogénese e dos factores de risco para a ocorrência de sépsis é vital para o planeamento e tratamento racionais dos doentes hospitalizados com esta patologia, especialmente com o surgimento de novos e cada vez mais dispendiosos agentes terapêuticos.[20]

Na actualidade, as técnicas microbiológicas padrão isolam os microrganismos após uma cultura de uma amostra, o que se pode revelar difícil com determinados microrganismos ou em doentes que foram previamente submetidos a antibioterapia. É possível uma classificação preliminar em cerca de 24h, com a identificação total da espécie e os dados de sensibilidade antimicrobiana obtidos apenas após 48 a 72h. Este período ainda grande de espera implica que se realize a "melhor aposta", com a utilização de antibióticos de largo espectro.[46] O advento de novas tecnologias que aceleram o isolamento de agentes infecciosos, bem como a determinação da sua sensibilidade aos antibióticos (hibridização fluorescente *in situ* e técnicas de PCR), podem permitir o consequente desenvolvimento de melhores terapêuticas, minimizando o desenvolvimento de multirresistências, e promovem uma melhor compreensão da heterogeneidade da infecção.[46,49] Os novos conhecimentos sobre apoptose, reprogramação leucocitária, disfunção epitelial e factores envolvidos na sépsis contribuirão para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, dirigidas para a estimulação ou inibição da resposta imunitária, dependendo esta dos polimorfismos genéticos, da duração da doença e das características do agente patogénico.[3,7]

Antecipa-se que no futuro próximo seja possível ajustar uma selecção de fármacos com dosagens específicas, tendo em conta a obtenção de um prognóstico através da correlação entre o perfil genético do indivíduo e a apresentação da doença.[14]

A realização deste tipo de trabalhos poderá contribuir para a celeridade desse processo.

Este estudo teve várias limitações que passo a enumerar: (1) tendo em conta que o estudo foi realizado sobre um grupo de doentes tratado num local como a UCIDI/UIR, em que não existem critérios específicos de entrada, com certeza ocorreu um enviesamento de alguns resultados, não extrapoláveis para a população em geral; (2) o estudo abordou simplesmente os dados referentes nas notas de alta, pelo que não se tornou possível saber qual foi o prognóstico dos doentes após essa mesma alta; (3) não foi avaliado o período de tempo que levou ao estádio mais grave de sépsis para cada doente, para além de que esse estádio só foi avaliado à entrada na unidade e não ao longo do internamento; (4) o tamanho da amostra em relação aos diferentes agentes etiológicos de sépsis não permitiu a obtenção de resultados significativos; (5) não foi avaliado o contributo das infecções nosocomiais ocorridas após a entrada na unidade no prognóstico dos doentes.

/ Bibliografia

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis THE ACCP/SCCM consensus conference committee. Chest. 1992;101:1644-55.

2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 ;31:1250-6.

3. Annane, D, Bellissant, E, Cavaillon, JM. Septic shock. Lancet. 2005;365:63-78

4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36:296-327.

5. Bone RB, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypotesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1986;112:235-43.

6. Bouglé A, Annane D. Physiopathologie du choc septique. Antibiotiques. 2007;9:9-19

7. Hotchkiss RS, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348:138-50

8. Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006;355:1699-713

9. Bone, RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med. 1996;125:680-7.

10. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. Br J Anaesth. 2010;104:3-11

11. Treacher DF, Brown KA. The basic science of sepsis. Surgery. 2009;27:465-9.

12. Texereau J, Pene F, Chiche JD, Rousseau C, Mira JP. Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis. Crit Care Med. 2004;32:S313-9.

13. Van Deventer SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. Intensive Care Med. 2000;26:S98-102.

14. Lin MT, Albertson TE. Genomic polymophisms in sepsis. Crit Care Med. 2004;32: 569-79.

15. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med. 2007;35:1244-50.

16. Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence and severity?. Crit Care Med. 2007;35:1414-5.

17. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546–54.

18. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med. 2007;35:1284-9.

19. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med. 2001;29:S109-16.

20. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, et al. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA. 1997;278:234-40.

21. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. Int Care Med. 2000;26:S64-74.

22. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Crit Care. 2008;12:R158-71.

23. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. Am J Respir Crit Care Med. 2003;1687:165–72.

24. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T. Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 1995;273:117-23.

25. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med. 2006;34:15-21.

26. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradišer M, Šefer S, Vučičević Z. Survivl Analysis of 314 Episodes of Sepsis in Medical Intensive Care Unit in University Hospital: Impact of Intensive Care Unit Performance and Antimicrobial Therapy. Croat Med J. 2006;47:385-97.

27. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA. 1995;274:639-44.

28. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29:1303-10.

29. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. Crit Care Med. 2007;35:410-5.

30. Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 2005;33:1538-48.

31. Llewelyn MJ, Cohen J. Tracking the microbes in sepsis: advancements in treatment bring challenges for microbial epidemiology. Clin Infect Dis. 2007;44:1343-8.

32. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344-53.

33. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med. 1998;26:2078-86.

34. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39:309-17.

35. Dryden MS. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. Int J Antimicrob Agents. 2009;34:S2–7.

36. Beek D, Gans J, Spanjaard L, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. N Engl J Med. 2004;351:1849-59.

37. Sabatier C, Peredoa R, Villagra A, Bacelara N, Mariscalb D, Ferrera R, et al. Neumonía comunitaria grave. Estudio descriptivo de 7 años y utilidad de los criterios de la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society 2007 en la identificación de los pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Med Intensiva. 2010;34(4):237-45.

38. Roca B, Marco JM. Presentation and outcome of infective endocarditis in Spain: a retrospective study. Int J Inf Dis. 2007;11:198-203.

39. Banerjee S, Lamont JT. Treatment of Gastrintestinal Infections. Gastroenterology. 2000;118:S48-67.

40. Ronald A. The Etiology of Urinary Tract Infection: Traditional and Emerging Pathogens. Am J Med. 2002;113(1A):S14-9.

41. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. Clin Infect Dis. 2005;40:719-27.

42. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? Chest. 2006;129:968-78.

43. Balk RA, Bone RC. The septic syndrome. Definition and clinical implications. Crit Care Clin. 1989;5:1-8.

44. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:617-24.

45. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. Crit Care Med. 1989;17:389-93.

46. Miller PJ, Wenzel RP. Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections. J Infect Dis. 1987;156:471-7.

47. Gao H, Evans TW, Finney SJ. Bench-to-bedside review: Sepsis, severe sepsis and septic shock – does the nature of the infecting organism matter? Crit Care. 2008;12:213.

48. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. Scand J Trauma Resusc Emer Med. 2009;17:67-72.

49. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. Chest. 2006;129:1432-78.

50. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. Lancet Infect Dis. 2004;4:751-60.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Síndroma Hemofagocítica e infecção por VIH

caso clínico

Hemophagocytic Syndrome and HIV infection

case report

/ B. I. Pereira / N. M. Marques / S. Cabral / L. Malcata / J. G. Saraiva da Cunha

Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE

Correspondência:

Branca Isabel Pereira
Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3030 Coimbra
Portugal

Telemóvel: +351 91 2073736
e-mail: brancapereira@hotmail.com

/ Resumo

A Síndroma Hemofagocítica é uma entidade clínico-patológica heterogénea caracterizada por febre, sintomas constitucionais e hepato-esplenomegália associada à presença de hemofagocitose a nível da medula óssea ou outros órgãos do sistema reticulo-endotelial e cursando laboratorialmente com citopenias variáveis, hiperferritinémia e hipertrigliceridémia. Pode ser primária, associada a um forma hereditária autossómica recessiva que se manifesta na criança ou ser secundária a causas infecciosas, neoplásicas, auto-imunes ou fármacos.
A infecção pelo VIH, pela acção do próprio vírus ou pela associação com infecções oportunistas ou doenças linfoproliferativas, parece aumentar o risco de desenvolvimento deste fenómeno reactivo.
Os autores descrevem o caso clínico de um doente com o diagnóstico recente de infecção por VIH que desenvolveu um quadro compatível com síndroma hemofagocítica como manifestação inicial da doença, sem que tenha sido possível identificar outra causa associada para além da infecção VIH.

Palavras-chave: Síndroma hemofagocítica, infecção VIH, pancitopenia.

/ Abstract

Hemophagocytic syndrome is a heterogeneous disorder characterized by fever, severe constitutional symptoms and hepatosplenomegaly typically associated with hemophagocytosis, variable cytopenias, hyperferritinemia and hypertriglyceridemia.
It may be primary, corresponding to a hereditary autossomal recessive disease with manifestation during childhood, or secondary to infections, malignancy, autoimmune diseases or drug therapy.
HIV infection, by the direct action of the virus itself or associated with opportunistic infections or malignancies, increases the risk for developing this disorder.
The authors describe a patient with HIV infection who developed a hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of the disease, in which it was not possible to identify any other cause for the syndrome besides the HIV infection itself.

.***Key-words:*** *Hemophagocytic syndrome, HIV infection, pancytopenia.*

/ Introdução

A Síndroma Hemofagocítica (SH), também denominada linfohistiocitose hemofagocítica ou síndroma de activação macrofágica, é uma entidade heterogénea com espectro clínico variado, que geralmente se manifesta por um quadro de febre, sintomas constitucionais e hepato-esplenomegália, sendo característico a nível laboratorial a presença de citopenias variáveis, hiperferritinémia e hipertrigliceridémia.

A nível histopatológico, o achado patognomónico é a presença de fenómenos de hemofagocitose a nível da medula óssea ou de outros órgãos do sistema reticulo-endotelial. Este processo, em que há fagocitose dos diferentes componentes celulares sanguíneos e seus precursores por macrófagos activados, resulta de uma desregulação imunitária em resposta a diferentes alvos, com hiperprodução de citocinas Th1 que levam a uma diminuição da actividade celular citotóxica e a uma hiperactivação macrofágica [1-3].

A infecção pelo VIH, pela acção do próprio vírus ou pela associação com infecções oportunistas ou doenças linfoproliferativas, parece aumentar o risco de desenvolvimento deste fenómeno reactivo[4,5]. Este risco é tanto maior quanto mais acentuado o grau de imunossupressão.

Os autores descrevem um caso de síndroma hemofagocítica no contexto de infecção por VIH e fazem uma revisão da literatura sobre as características desta síndroma, destacando a associação entre infecção por VIH e síndroma hemofagocítica.

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino, caucasiano, 49 anos, natural e residente em Castelo Branco. Transferido do Hospital da área de residência para o Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra por um quadro com cerca de 7 dias de evolução caracterizado por febre elevada (temperatura axilar > 39ºC), de predomínio vespertino e sintomas constitucionais marcados, com anorexia e astenia e uma perda ponderal de 8 kg

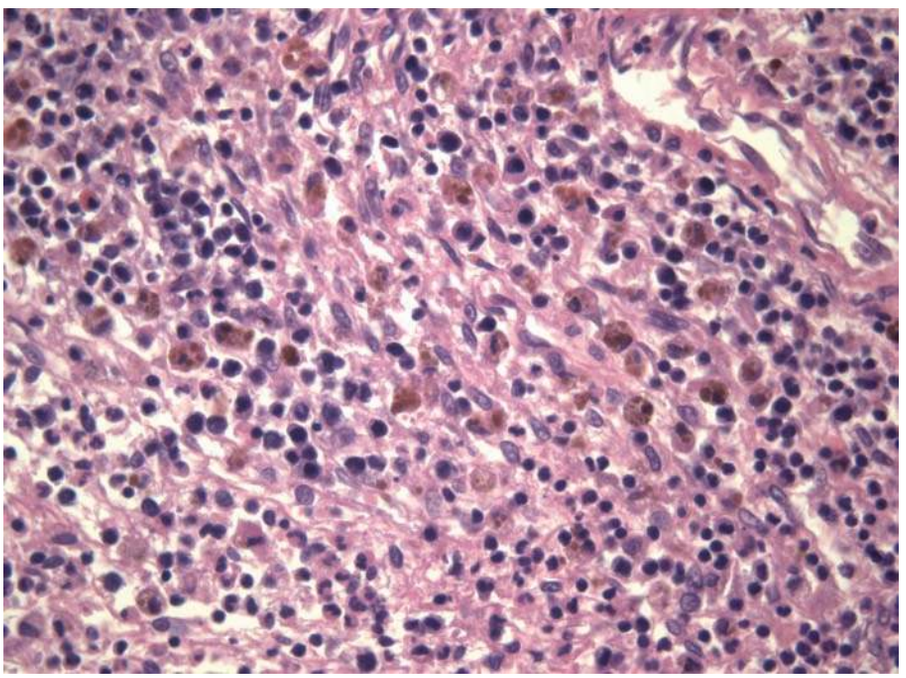


Figura 1a – Biopsia de medula óssea revelando fenómenos de hemofagocitose (coloração Hematoxilina - Eosina, ampliação original X400)

em 3 meses. O doente referia tosse seca com cerca de 2 meses de evolução, negando outros sintomas do foro cardio-respiratório, nomeadamente expectoração, dispneia ou toracalgia. Não tinha queixas gastrointestinais ou urinárias.

Sob o ponto de vista epidemiológico, o doente negava a história de viagens, vivia em ambiente citadino, negava ingestão de água não canalizada, leite ou derivados não pasteurizados ou contacto com animais ou pessoas doentes. Era homossexual, negando outros comportamentos de risco nomeadamente uso de drogas injectáveis ou história de transfusões sanguíneas. Sem história medicamentosa relevante, à excepção de paracetamol em SOS.

Tinha sido efectuado o diagnóstico de infecção por VIH há uma semana atrás no hospital da área de residência, durante o estudo inicial do quadro. Apresentava um grau de imunodepressão grave com uma contagem absoluta de linfócitos T CD4+ de 14 cel/mm^3 e uma carga vírica de 2. 801.427 cp/mL.

Ao exame físico efectuado à data de admissão, o doente encontrava-se consciente e orientado no tempo e espaço, sem alterações a nível do exame neurológico sumário. Apresentava uma palidez cutâneo-mucosa marcada, mas sem evidência de petéquias ou sinais de hemorragia activa. Sem exantemas cutâneos e sem adenomegálias palpáveis. A auscultação cardio-pulmonar não revelou alterações significativas. À palpação abdominal, apresentava uma hepato-esplenomegália palpáveis a cerca de 1 cm abaixo do rebordo costal. Estava febril (Taxilar – 39.1ºC), normotenso (TA – 112/65mmHg), com uma taquicardia sinusal de 105 bpm.

Da avaliação analítica inicial, destaca-se a presença de uma pancitopenia com hemoglobina de 7.4 g/dL, leucócitos de 2.700/mm^3 e plaquetas 88.000/mm^3. A bioquímica sérica revelou apenas uma ligeira alteração das transaminases (AST 78 U/L e ALT de 89 U/L), uma elevação da LDH de 450 U/L e uma PCR de 21.60 mg/dL. A radiografia torácica efectuada à admissão não revelou alterações significativas e a ecografia abdominal destacou apenas a presença de uma esplenomegália de 21 cm de maior eixo.

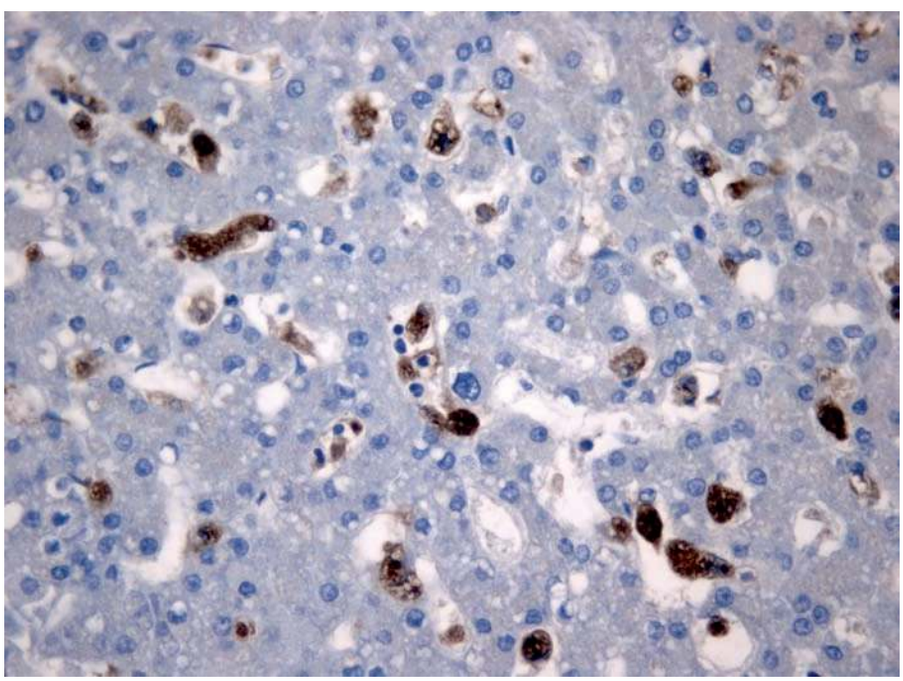


Figura 1b – Biopsia hepática revelando hemofagocitose (imunomarcação de células CD68, ampliação original X400)

Durante o internamento foi efectuado estudo complementar de diagnóstico com: hemoculturas, uroculturas e exame microbiológico de expectoração repetidamente negativos, com pesquisa de micobactérias seriadas negativas. As serologias para Citomegalovírus, Vírus de Epstein-Barr, Vírus Herpes Simplex 1 e 2 excluíram infecção aguda por qualquer destes agentes. Foram também negativas as serologias para toxoplasmose, brucelose, sífilis e febre Q. A pesquisa da antigenémia para o Citomegalovírus no sangue e urina foram negativas, tal como a pesquisa do antigénio criptocócico no sangue. Os marcadores serológicos das hepatites víricas foram negativos para os vírus da Hepatite A, B e C. O medulograma revelou displasia moderada da série mielóide e eritróide e a pesquisa de formas de Leishmania na medula foi negativa, bem como a serologia (Western Blot). A mielocultura com pesquisa de micobactérias foi negativa. A biopsia da medula óssea veio mais tarde a revelar a presença de fenómenos de hemofagocitose, principalmente de eritrofagocitose, sugestivos de uma síndroma hemofagocítica (Figura 1a). Os mesmos achados foram obtidos na biopsia hepática (Figura 1b).

O estudo da cinética do ferro revelou um ferro sérico de 19 ng/mL com uma ferritina sérica de 1969 ng/mL. Na ficha lipídica, apresentava um colesterol total de 107 mg/dL e triglicerídeos de 483 mg/dL.

Efectuou uma TAC toraco-abdominal que apenas revelou uma hepato-esplenomegália, sem outras alterações significativas. A PET excluiu a presença de lesões hipermetabólicas. Foram ainda efectuados uma broncofibroscopia óptica, endoscopia digestiva alta e ecocardiograma bidimensional que não revelaram alterações que justificassem o quadro.

Foi instituída antibioterapia empírica com Imipenem e corticoterapia (metilprednisolona 1 mg/Kg/dia) e iniciada a terapêutica anti-retrovírica com Tenofovir + Emtricitabina (Truvada®) e Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) e profilaxias com Cotrimoxazol e Azitromicina. Apesar disso, houve uma evolução insidiosa com agravamento

das citopenias e desenvolvimento de um quadro de coagulopatia e anasarca, que posteriormente evoluiu para choque hipovolémico, não responsivo a aminas vasoactivas, que motivou a sua morte.

/ Discussão

As alterações hematológicas, incluindo a pancitopenia são achados comuns nos doentes com infecção VIH. A etiopatogenia destas alterações inclui efeitos directos do próprio vírus e efeitos indirectos, associados a infecções oportunistas, doenças neoplásicas ou toxicidade de fármacos, incluindo os anti-retrovíricos. Outras causas como a malnutrição, défice de vitamina B12 e alterações auto-imunes são outros factores que podem contribuir para a etiologia multifactorial destas alterações[6].

A síndroma hemofagocítica é uma causa rara, no entanto deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial dos casos de pancitopenia febril, nomeadamente nos doentes com infecção por VIH em que, pelo terreno de hiperestimulação imune ou pela maior propensão a infecções oportunistas e neoplasias, há um maior risco de desenvolvimento deste fenómeno reactivo.

No entanto, o diagnóstico e tratamento desta síndroma e da causa subjacente constituem muitas vezes um enorme desafio, sendo que a elevada suspeição clínica é fundamental para evitar uma evolução que pode ser fatal.

Neste doente, a infecção por VIH foi diagnosticada no contexto de uma síndroma febril com sintomas constitucionais marcados. O estudo complementar efectuado revelou um quadro de pancitopenia e hepato-esplenomegália num doente com imunodepressão grave (contagem de linfócitos T CD4 < 50 cel/mm^3). O diagnóstico diferencial foi efectuado no sentido de excluir infecções oportunistas que podem cursar com pancitopenia febril (infecção por micobactérias, infecções fúngicas por *Histoplasma* spp, *Crypotococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, infecções parasitárias como a leishmaniose ou toxoplasmose e infecções víricas, principalmente os vírus do grupos Herpes: CMV, EBV, VZV, HSV e parvovírus B19) e doenças linfoproliferativas. A elevação da ferritina sérica pode igualmente surgir no contexto de uma síndroma inflamatória aguda de natureza infecciosa, neoplásica ou auto-imune e nas hepatopatias crónicas e doenças com sobrecarga de ferro, como a hemocromatose. Tanto a pancitopenia febril como a hiperferritinémia podem surgir na síndroma hemofagocítica. O diagnóstico de síndroma hemofagocítica foi confirmado neste doente pelos achados de hemofagocitose no exame histopatológico da medula óssea e fígado. Não tendo sido possível identificar outra etiologia possível, assume-se que a própria infecção pelo VIH possa ter exercido um papel importante na patogénese desta síndroma no doente referido.

Revisão da Literatura

Descrito pela primeira vez em 1939[7], a Síndroma Hemofagocítica foi inicialmente caracterizada como um processo esporádico proliferativo neoplásico de histiócitos. Mais tarde, uma forma familiar da doença, de transmissão autossómica recessiva e manifestação na criança foi descrita[8], sendo actualmente denominada Linfohistiocitose Hemofagocítica Familiar[9].

Desde então, formas esporádicas com manifestação também no adulto têm sido associadas a diferentes infecções víricas[10,11], bacterianas, fúngicas e parasitárias[11-13], bem como a doenças auto-imunes[14] e a neoplasias[15], principalmente linfomas de células T, B e de Hodgkin.

A mais recente classificação da Sociedade de Histiocitose[16] (www.histio.org/society), define uma forma primária, correspondente à Linfohistiocitose Hemofagocítica Familiar e formas secundárias da Síndroma Hemofagocítica, reactivas às causas anteriormente nomeadas.

Critérios de diagnóstico

Os critérios de diagnóstico propostos pela Sociedade de Histiocitose em 1991[17] e revistos em 2004[16] incluem critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos (Tabela I).

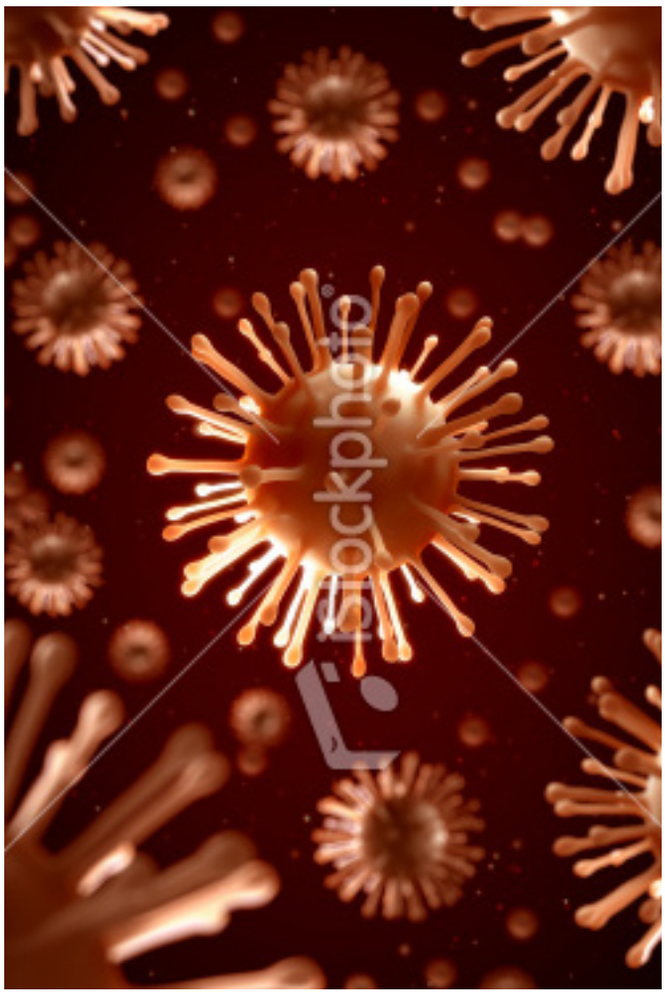
Segundo estas recomendações, o diagnóstico requer a presença de 5 de 8 critérios: (1) febre, (2) esplenomegália, (3) citopenias (2 ou 3 linhagens), (4) hipertrigliceridémia (≥265mg/dL) e/ou hipofibrinogenémia (<1.5g/L), (5) hemofagocitose, (6) actividade das células NK ausente ou diminuída, (7) hiperferritinemia (>500 ng/mL) e (8) aumento de níveis de CD25 solúvel (> 2.400 U/ml).

É importante salientar que estes critérios estão principalmente orientados para o diagnóstico da Linfohistiocitose Hemofagocítica Familiar, sendo que nas formas esporádicas do adulto podem surgir apresentações atípicas e alguns critérios podem não estar presentes.

Febre e esplenomegália são os sinais clínicos mais comuns, mas a hepatomegália, linfadenopatia, icterícia e exantema cutâneo também podem surgir. O exantema cutâneo é geralmente descrito como maculopapular, embora erupções nodulares também tenham sido reportadas[18]. O envolvimento do SNC com encefalopatia, meningismo e convulsões também foi descrito[19].

Para além das citopenias, da hiperferritinémia e hipertrigliceridémia, outros achados laboratoriais comuns incluem a elevação das transaminases hepáticas, da LDH sérica e hiperbilirrubinémia, achados sugestivos de hemólise. As alterações da coagulação são comuns na fase activa da doença, em particular a diminuição dos níveis de fibrinogénio sérico e um quadro de coagulação intravascular disseminada pode surgir[12]. A elevação dos produtos de degradação da fibrina e da ferritina sérica nos doentes com síndroma hemofagocítica parece estar associada a um maior risco de morte nestes doentes. A ferritinémia é ainda considerada um marcador da actividade da doença e da resposta ao tratamento[20].

Histopatologicamente, os fenómenos de hemofagocitose são um achado característico que pode ser encontrado a nível da medula óssea, fígado, baço, gânglios linfáticos e ocasionalmente a nível do SNC[19] e pele[18].



Este fenómeno resulta da fagocitose das células sanguíneas, mais frequentemente as hemácias, mas podendo envolver também leucócitos, plaquetas e células precursoras hematopoiéticas por macrófagos activados em resposta a um estímulo imunitário.

A presença deste fenómeno é ainda considerada como o *gold standard* para o diagnóstico, no entanto este achado não é específico e a sua ausência não permite excluir um caso de síndroma hemofagocítica,

Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndroma hemofagocítica reactiva ou secundária parece estar relacionada com um processo de desregulação imune, em que há uma hiperestimulação da resposta Th1, com produção aumentada de citocinas que levam a uma hiperactivação dos macrófagos e a uma diminuição da resposta T citotóxica. Os defeitos na resposta T citotóxica, com diminuição da actividade das células NK e dos linfócitos T CD8, impedem a eliminação das células apresentadoras de antigénio, perpetuando a resposta imunitária e a activação dos macrófagos[1-3].

Este processo, que pode tomar os contornos de uma síndroma de resposta inflamatória aguda (SIRS), pode surgir em resposta a uma enorme diversidade de agentes etiológicos e explica as manifestações clínicas como a febre, citopenias e alterações da coagulação.

De facto, durante este processo é produzida uma "tempestade de citocinas" pelos linfócitos e macrófagos activados que incluem IFN-γ, TNF-α, interleucinas (IL) IL-1β, 6, 10, 12, 16 e 18 e o receptor solúvel da IL-2 (CD25)[21].

O TNF-α e o IFN-γ são os principais mediadores da activação dos macrófagos, reponsáveis pela hemofagocitose. As citopenias são consequência da hemofagocitose e da depressão da hematopoiese pelo IFN-γ, TNF-α e IL-1β. A febre é causada pela produção de TNF-α, IL-1β. O TNF-α inibe a lipase de lipoproteínas, com consequente aumento de triglicerídeos. Os macrófagos activados secretam ferritina e também o activador de plaminogênio, resultando em aumento da plasmina e hiperfibrinólise. Os linfócitos activados são responsáveis pela secreção do receptor solúvel da IL-2 ou CD25. A coagulação intravascular disseminada pode ocorrer devido a concentrações elevadas de TNF-α e IFN-γ[22].

Várias alterações genéticas foram já associadas à Linfohistiocitose Hemofagocítica Familiar, nomeadamente mutações a nível do gene da perforina e de outras proteínas fundamentais no processo de exocitose de grânulos citotóxicos, o que explica os defeitos a nível das vias da citotoxicidade[23].

Tratamento

Dado tratar-se de uma patologia rara com um espectro clínico variado e múltiplas causas possíveis associadas, não existe um tratamento padrão devendo este ser individualizado sempre que possível de acordo com a doença de base e com situação clínica do doente. A terapêutica dirigida à causa subjacente é um dos componentes mais importantes no tratamento do quadro. A terapêutica com imunomodeladores e imunossupressores pode ser utilizada adicionalmente com o objectivo de controlar a resposta imuno-inflamatória.

A corticoterapia continua a ser uma das terapêuticas mais preconizadas, independentemente da causa associada.

O papel da imunoglobulina intravenosa (IGIV) no tratamento da síndroma hemofagocítica é controverso. A administração da IGIV isolada ou em combinação com outras modalidades de tratamento foi descrita em vários casos de SH, com eficácias variáveis o que não é surpreendente dada a heterogeneidade da população e do quadro associado. Laroche *et al* descreveram uma taxa de resposta global à IGIV de 59% num grupo misto de doentes com síndroma hemofagocítica secundária a infecções, neoplasias e a doenças auto-imunes. A dose média administrada de IGIV foi de 1.6 g/kg durante 3 dias. Os doentes com SH secundário a infecções foram os que tiveram melhor taxa de resposta (78% em comparação

TABELA I – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA SÍNDROMA HEMOFAGOCÍTICA (ADAPTADO DE HENTER *ET AL*[16,17])

Critérios de diagnóstico de SH – deve preencher 5 dos 8 critérios
Critérios iniciais (1991):
1) febre
2) esplenomegália
3) citopenias (> 2 linhagens; Hb≤9 mg/dL, plaquetas<100.000, leucócitos<1000 cel/mm^3)
4) hipertrigliceridémia (≥ 265 mg/dL) e/ou hipofibrinogenémia (≤ 150 mg/dL)
5) hemofagocitose (a medula óssea, baço, gânglios, sem evidência de infiltração neoplásica)
Critérios adicionais (2004):
6) actividade NK ausente ou diminuída
7) hiperferritinémia (ferritina ≥ 500 ng/mL)
8) níveis de CD25 solúvel aumentados (≥ 2400 UI/mL)

com 39% nos restantes doentes). Pelo contrário, a IGIV parece ser ineficaz nos casos de SH associado a linfomas[24].

A quimioterapia com etoposídeo, dexametasona e ciclosporina são preconizadas para os casos de SH associados a infecção por EBV, casos estes que tendem a ser potencialmente fatais se não forem tratados agressivamente[25].

Uma terapêutica que tem revelado resultados promissores é o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximab, não só nos casos associados a infecção por EBV, mas que surpreendentemente também revelou resultados favoráveis em doentes dom SH secundário a doenças reumatológicas[26], sugerindo um espectro mais alargado de acção.

Outras modalidades de tratamento com eficácias pontuais utilizadas em casos de SH secundário incluem o transplante de medula óssea nos casos graves e refractários às outras terapêuticas, a plasmaferese[27] e esplenectomia. Esta tem sido descrita como tendo resultados favoráveis principalmente em doentes com infecção VIH[28].

De salientar que na infecção por VIH, casos isolados foram descritos de remissão do quadro após introdução da terapêutica anti-retrovírica[29].

Síndroma hemofagocítica e infecção por VIH

A associação entre síndroma hemofagocítica e infecção por VIH apresenta algumas peculiaridades que merecem ser salientadas:

– a infecção pelo VIH, quer por um efeito directo do vírus quer pela maior probabilidade de ocorrência de infecções oportunistas e neoplasias, aumenta o risco de desenvolvimento da síndroma hemofagocítica. Este risco é tanto maior quanto maior o grau de imunossupressão;

– a síndrome hemofagocítica pode ter manifestações atípicas no doente com infecção VIH associados a diferentes infecções oportunistas que posteriormente se complicam com o desenvolvimento de uma síndroma hemofagocítica;

– Os critérios de diagnóstico da síndroma hemofagocítica (febre, hepato-esplenomegália, citopenias, hipertrigliceridémia) estão muitas vezes presentes mo doente com infecção VIH sem que esteja presente uma síndroma hemofagocítica. Mesmo os fenómenos de hemofagocitose podem ser encontrados transitoriamente na medula óssea de doentes com infecção VIH, sem que o quadro clínico seja sugestivo de SH [13,30].

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS E ETIOLOGIA ASSOCIADA AOS CASOS DE SÍNDROMA HEMOFAGOCÍTICA NA INFECÇÃO PELO VIH

Critérios iniciais (1991):	Casos (%)
Manifestações clínico – laboratoriais	
Febre	90%
Hepatomegália	67%
Esplenomegália	55%
Anemia	100%
Trombocitopenia	80%
Leucopenia	78%
Hiperferritinémia	38.5%
Hipertrigliceridémia	81%
Etiologia associada	**Casos (n)**
Infecções	
• Histoplasmose disseminada	6
• Pneumocistose	2
• Criptococose	1
• Candidíase disseminada	1
• Toxoplasmose	3
• *M. tuberculosis*	2
• MAC	3
• CMV	2
• EBV	1
• VZV	1
• Adenovírus	1
Neoplasias	
• Sarcoma Kaposi	4
• Linfoma células B	2
• Linfoma células T	2
• Linfoma efusão 1º	1
Não identificada	11
Nº total casos infecção humana (n)	39

Por todos estes motivos, o elevado grau de suspeição é fundamental para o diagnóstico da síndroma hemofagocítica neste grupo de doentes.

Uma revisão de 39 casos de SH em doentes com infecção por VIH[31], revelou que as principais manifestações desta síndroma foram: febre (90%), hepatomegália (67%), esplenomegália (55%), anemia (100%, valor médio de hemoglobina de 7.5 g/dL), leucopenia (78%, média de

contagem de leucócitos de 2900 cel/mm^3), trombocitopenia (80%, média de contagem de plaquetas de 78.000 plaquelas/mm^3). A hiperferritinémia foi reportada em 15 dos 39 doentes e em todos eles apresentava elevações superiores a 200 vezes o limite superior do normal (valores normais entre 10-200 ng/mL). A hipertrigliceridémia estava presente em 9 de 11 doentes em que os valores estavam disponíveis. É importante salientar que apesar da hipertrigliceridémia ser considerado um marcador de actividade da doença útil noutras formas de SH, no doente com infecção VIH é frequente encontrar uma elevação inespecífica deste parâmetro, associada a outras causas.

A contagem de linfócitos T CD4$^+$ foi indicada em 30 dos 39 doentes, com uma média de 139 cel/mm^3, sendo que 80% destes apresentava níveis < 200 cel/mm^3.

As principais patologias associadas ao desenvolvimento do SH foram: infecções fúngicas (histoplasmose disseminada, pneumocistose, criptococose, candidíase), infecções víricas (CMV, EBV, VZV, adenovírus), infecções por micobactérias e neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de efusão primário). Em 11 dos 39 casos não foi possível identificar uma etiologia específica para o quadro.

Destes 39 doentes, 28 faleceram tendo sido possível inferir uma maior mortalidade entre os doentes com uma imunossupressão mais acentuada. Cerca de metade dos doentes faleceram no espaço de um mês após o diagnóstico de síndroma hemofagocítica, o que realça o carácter fulminante que esta patologia pode ter.

O tratamento foi orientado para a patologia subjacente sempre que possível. Outras terapêuticas utilizadas incluíram: corticoterapia, terapêutica com imunoglobulina intravenosa, esplenectomia, quimioterapia com ciclosporina e etoposídeo e terapêutica anti-retrovírica. Como já foi salientado, um doente teve uma resolução do quadro apenas com a instituição de terapêutica anti-retrovírica.

Este facto, juntamente com o dado de que em 11 destes doentes não foi possível identificar outra causa subjacente para além da infecção pelo VIH, sugere que o próprio VIH possa ter um papel importante na patogénese desta síndroma. De facto, o terreno de hiperestimulação imunitária e inflamação crónica subjacente à própria infecção pelo VIH, com elevação persistente das citocinas inflamatórias e diminuição da actividade citotóxica cas células T e NK pode explicar a maior predisposição destes doentes ao desenvolvimento da síndroma hemofagocítica.

Existem poucos casos descritos na literatura da síndroma hemofagocítica como manifestação inicial da infecção VIH[13,32,33]. A síndroma hemofagocítica associada á infecção pelo VIH também já foi descrita no contexto de uma síndroma de recuperação imune[34].

/ Conclusão

A síndroma hemofagocítica é uma entidade heterogénea que pode ser secundária a uma diversidade de infecções víricas, fúngicas, bacterianas e parasitárias, bem como a neoplasias e doenças auto-imunes.

Apesar de rara, constitui um verdadeiro desafio ao diagnóstico e tratamento, principalmente no doente com infecção VIH devendo ser considerado no diagnóstico diferencial das síndromas febris com citopenias associadas e hepato-esplenomegália.

/Bibliografia

1. Janka G. Hemophagocytic syndromes. Blood Reviews 2007; 21:245-253

2. Filipovich A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocitic disorders. Immunol Allergy Clin N Am. 2008; 28:293-313.

3. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2001; 114:761–9.

4. Bourquelot P, Oksenhendler E, Wolff M, et al. Hemophagocytic syndrome in HIV infection. Presse Med 1993; 22:1217–20.

5. Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, et al. Hemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: nine cases and a review. J Infect 1997;34:219–25.

6. Bain BJ. The haematological features of HIV infection. Br J Haematol 1997; 99:1–8.

7. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1939;2:194-8.

8. Farquhar J, Claireaux A. Familial hemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child 1952;27:519-25.

9. Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr 1983;140:221-30.

10. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979;44:993–1002.

11. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerg Infect Dis 2000;6:601–8.

12. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. Int J Hematol 1997;66:135–51

13. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007; 7,814–822.

14. Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Weschler B, Papo T. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. Ann Rheum Dis. J Pediatr 2006; 148(5): 683-686.

15. Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, Su IJ. Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target. Cancer Sci 2007; 98: 1281-1287.

16. Henter JI, Horne A, Arico M. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48:124-131.

17. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Semin Oncol 1991;18:29-33.

18. Smith K, Skelton H, Yeager J, Angritt P, Wagner K, James W, et al. Military Medical Consortium for Applied Retroviral Research. Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome. Arch Dermatol 1992;128:193-200.

19. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 1997;89:794-800.

20. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al. Prognostic factors in hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. Eur J Haematol 1997;59:247-53.

21. Emmenegger U, Schaer DF, Neftel KA: Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. Swiss Med Wkly 135: 299-314, 2005.

22. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ disfuntion in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Intensive Care Med. 2008; 34:1177-87.

23. Goransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hum Genet 2001; 68:590.

24. Larroche C, Bruneel F, Andre MH, et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. Ann Med Interne (Paris) 2000;151:533–39.

25. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Clin Oncol 2001;19:2665–73.

26. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572–81.

27. Coman T, Dalloz MA, Coolen N, et al. Plasmapheresis for the treatment of acute pancreatitis induced by hemophagocytic syndrome related to hypertriglyceridemia. J Clin Apher 2003; 18 (3):129-131.

28. Sproat LO, Pantanowitz L, Lu CM, Dezube BJ. Human immunodeficiency virus-associated hemophagocytosis with iron-deficiency anemia and massive splenomegaly. Clin Infect Dis 2003;37:e170–3.

29. Gotoh M, Matsuda J, Gohchi K, Sanaka T, Kawasugi K. Successful recovery from human immunodeficiency virus (HIV)- associated haemophagocytic syndrome treated with highly active anti-retroviral therapy in a patient with HIV infection. Br J Haematol 2001;112:1090.

30. Costello C. Haematological abnormalities in humanimmunodeficiency virus (HIV) disease. J Clin Pathol 1988; 41:711–5.

31. Bhatia S, Bauer F, Bilgrami SA. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 37: e161–66.

32. Sun HY, Chen MY, Fang CT, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an unusual initial presentation of acute HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1539–40.

33. Castilletti C, Preziosi R, Bernardini G, et al. Hemophagocytic syndrome in a patient with acute human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2004; 38: 1792–93.

34. Huang DB, Wu JJ, Hamill RJ. Reactive hemophagocytosis associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a patient with AIDS. Scand J Infect Dis 2004; 36: 516–19.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Infecção por *Rickettsia sibirica mongolitimonae* em Portugal

caso clínico

Rickettsia sibirica mongolitimonae infection in Portugal

a case report

/ **Branca Isabel Pereira**[1] / **Diana Seixas**[1] / **Lurdes Malcata**[1] / **José Eduardo Serra**[1] / **Joaquim Oliveira**[1] / **Saraiva da Cunha**[1] / **Rita de Sousa**[2]

[1] Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra – EPE
[2] Centro de Estudo de Vectores e Doenças Infecciosas (CEVDI) do Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge

Correspondência:
Branca Isabel Pereira
Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3030 Coimbra
Telemóvel: +351 91 2073736
e-mail: brancapereira@hotmail.com

/ Resumo

Em Portugal, apesar da febre escaro-nodular causada pela *Rickettsia conorii* ser a *rickettsiose* com maior prevalência, outras espécies de Rickettsia pertencentes ao grupo das febres exantemáticas foram identificadas como agentes patogénicos humanos.

A *Rickettsia sibirica* estirpe *mongolitimonae* foi, pela primeira vez, isolada do sangue de um doente em Portugal em 2004 e detectada em carraças *Rhipicephalus pusillus*. Até à data estão documentados 16 casos de infecção humana por esta estirpe. Estes casos foram, na maioria, descritos em países da bacia do Mediterrâneo e África. A síndrome clínica é geralmente descrita como " Linfangite associada a rickettsiose" (LAR). Os autores apresentam um novo caso de infecção por *Rickettsia sibirica* e fazem uma revisão das principais características clínicas e epidemiológicas desta síndrome.

Palavras-chave: *Rickettsia sibirica*, Doenças transmitidas por carraça, Linfangite.

/ Abstract

Mediterranean spotted fever caused by Rickettsia conorii is the most prevalent tick-borne rickettsial disease in Portugal. However, other Rickettsia species from spotted fever group have been identified as possible emerging agents in this country such as R. sibirica mongolitimonae.

This strain was for the first time isolated in a patient in Portugal in 2004 and detected also in Rhipicephalus pusillus ticks. A total of 16 cases of human infection by this strain have been documented in countries from Mediterranean basin and Africa. The syndrome is usually described as "Lymphangitis associated rickettsiosis" (LAR). The authors will describe a new case of infection with Rickettsia sibirica and review the main features of this recently described syndrome.

Key-words: *Rickettsia sibirica, Tick-borne disease, Lymphangitis.*

/ Introdução

Em Portugal, a febre escaro nodular é a rickettsiose transmitida por ixodídeos (carraças) com maior incidência[1,2]. Contudo, e apesar de estarem identificadas em ixodídeos do nosso País outras espécies de rickettsias patogénicas para o homem (*R. sibirica*, *R. slovaca*, *R. felis*, *R. aeschilimannii*, e *R. helvética*)[3], até agora só estão publicados casos de febre escaro nodular causada por *R. conorii* e de "Linfangite associada a rickettsiose" (LAR) causada por *R. sibirica mongolitimonae*. O primeiro caso de infecção humana por *R. sibirica mongolitimonae* foi descrito em França em 1996, numa doente admitida em Março no hospital de Marselha por febre e exantema, associado à presença de escara de inoculação, tendo o diagnóstico sido confirmado por isolamento do agente[4]. Posteriormente e até à data foram descritos no total 16 casos, em França, Grécia, Portugal, Espanha, África do Sul e em doentes com história de viagem à Algéria e Egipto[5-13]. Em Portugal, esta patologia foi descrita pela primeira vez em 2004, num doente admitido no Hospital de Évora, com suspeita de febre escaro-nodular. Foi através do apoio laboratorial, nomeadamente o isolamento do agente, que foi possível demonstrar que se tratava de uma nova rickettsiose no nosso País[9]. A partir de 2006 foram diagnosticados outros casos em doentes Portugueses da região de Setúbal e Lisboa[10]. Os autores descrevem neste artigo um novo caso de infecção por *R. sibirica mongolitimonae* em Portugal e fazem uma revisão das principais características clínicas e epidemiológicas da síndrome clínica associado a esta infecção, a "Linfangite associada a rickettsiose" (LAR).





Figura 1 – Escara de inoculação no braço em doente com infecção por *R. sibirica*

/ Caso Clínico

Doente, sexo masculino, 31 anos de idade, caucasiano, admitido no serviço de urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra, em Maio de 2010, por febre (temperatura axilar > 39ºC), cefaleias retro-orbitárias e mialgias com 5 dias de evolução. Referia história de picada de carraça no braço direito, cerca de uma semana antes do início dos sintomas.

Tendo como profissão, auxiliar de veterinário, referia contacto frequente com animais, nomeadamente bovinos, suínos, cães e aves. Negava história de viagens ou outros factores de risco epidemiológicos.

Ao exame objectivo à entrada, apresentava-se consciente e orientado, embora prostrado. Estava febril (temperatura axilar 39,8ºC), com tensão arterial de 131/78 mmHg e frequência cardíaca de 83 batimentos por minuto. Não apresentava exantemas ou petéquias, sendo visível uma escara necrótica no braço direito (Figura 1), rodeada por uma halo eritematoso. Apresentava adenopatias axilares satélites palpáveis e dolorosas. Ao exame neurológico apresentava uma rigidez terminal da nuca, com sinal de Brudzinski duvidoso. O exame objectivo cardio-pulmonar e abdominal era normal, tal como o exame da orofaringe.

Analiticamente, apresentava uma elevação da PCR de 2,1 mg/dL, ligeira alteração das transaminases (ALT 32, AST 54 UI/L), da desidrogenase láctica (309 UI/L) e da creatina fosfoquinase (988 UI/L). O hemograma e provas de coagulação eram normais. A radiografia do tórax era normal tal como a TAC – CE. Foram efectuadas várias tentativas de realização de punção lombar, sem sucesso, inviabilizando o estudo do LCR.

O doente ficou internado para estudo da síndrome febril iniciada após a picada de carraça, tendo iniciado terapêutica empírica com ceftriaxona 1 g bid por via endovenosa e doxiciclina 100 mg bid. No 5º dia de internamento foram colhidas amostras de sangue e efectuada uma biópsia da escara do braço, para cultura e pesquisa de ADN de *Rickettsia* pela técnica de "Polimerase Chain Reaction" (PCR) no CEVDI do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Dos resultados obtidos por serologia realizada pela técnica de imunofluorescência indirecta, com lâminas de antigénio de *R. conorii* e *R. sibirica mongolitimonae*, produzidas "in-house", verificou-se que o doente na 1ª amostra colhida na admissão não apresentou anticorpos contra nenhuma *Rickettsia*. Contudo, já na segunda amostra de soro colhida na fase de convalescença (8 semanas depois), o doente apresentou uma seroconversão com um título positivo de IgG=128 e IgM=64 para *R.*

conorii e *R. sibirica mongolitimonae*, confirmando uma infecção por *Rickettsia* do grupo das febres exantemáticas, mas não permitindo identificação da espécie de *Rickettsia*, devido à reacção cruzada entre as espécies de rickettsias do grupo das febres exantemáticas. Foram ainda efectuados outros testes serológicos para exclusão de outras infecções transmitidas por carraças, nomeadamente para *Borrelia burgdorferi* e *Coxiella burnetti*, que foram negativas. A identificação da espécie de *Rickettsia* envolvida na infecção só foi possível através dos métodos moleculares, mais concretamente através da técnica de amplificação de PCR e sequenciação a partir de ADN extraído da biópsia de pele, de acordo com o descrito por Sousa e seus colaboradores[9]. Através das sequências disponíveis na base de dados do GenBank foi possível identificar que o nosso amplificado a partir da biópsia de pele apresentava uma semelhança de 100% com a espécie *R. sibirica mongolitimonae*. O doente teve boa evolução clínica e analítica, com apirexia mantida após 48 horas de antibioterapia, tendo tido alta ao fim de 7 dias de internamento, sem sequelas ou complicações.

/ Discussão

Neste artigo descrevemos o 3º caso português de infecção por *R. sibirica mongolitimonae*, num doente admitido nos Hospitais da Universidade de Coimbra e assinalamos a presença deste agente no Centro de Portugal, numa região diferente dos casos anteriormente descritos. As manifestações clínicas do doente na admissão eram sugestivas de uma infecção transmitida por ixodídeos, não só pela história epidemiológica mas também pela inequívoca presença de uma escara de inoculação. Contudo, a ausência de exantema e apenas a presença de adenopatias, suscitaram algumas dúvidas pelo que o diagnóstico laboratorial teve um papel definitivo na confirmação do diagnóstico clínico.

Da análise dos 17 casos de infecção por *R. sibirica mongolitimonae* descritos até agora e referidos no quadro I, verifica-se que as principais manifestações clínicas da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* incluem: febre (100%), mialgias (76%), cefaleias (65%), exantema maculo-papular (65%), linfadenopatia (59%) e linfangite (41%). A febre e os sintomas constitucionais associados à presença de escara de inoculação e exantema cutâneo são características comuns a outras rickettsioses, no entanto, o exantema nem sempre está presente nem é tão característico como o exantema típico da febre escaro-nodular. Por outro lado, ao contrário do que acontece nos casos de infecção por *R. conorii*, nos casos descritos de LAR 80% dos doentes apresentam escara de inoculação. Em dois doentes foi mesmo identificada a presença de mais do que uma escara de inoculação. Em 59% dos casos há referência à presença de linfoadenopatias regionais satélites, que em geral são acompanhadas de um processo de linfangite desde a escara de inoculação até os gânglios linfáticos regionais A presença de linfangite foi detectada em praticamente metade dos casos (41%), uma característica da infecção por *R. sibirica* que é um sinal pouco frequente noutras rickettsioses, motivo pelo qual a síndrome causada pela *R. sibirica mongolitimonae* foi denominada " Linfangite associada a Rickettsiose " ("Lymphangitis associated rickettsiosis" - LAR)[7].

QUADRO I – CARACTERISTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS PUBLICADOS DE INFECÇÃO POR *R. SIBIRICA MONGOLITIMONAE*

Aspectos clínico-epidemiológicos da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* (1998 – 2010)	nº casos (%)
Nº total casos infecção humana publicados	**17**
Países com casos descritos	
França	9 (53)
Portugal	3 (17)
Grécia	1 (6)
Espanha	1 (6)
África do Sul	1 (6)
Algéria	1 (6)
Egipto	1 (6)
Período ocorrência	
Março -Junho	12 (71)
Julho - Setembro	4 (23)
Outubro – Dezembro	1 (6)
Vector associado	
Hyalomma truncatum[32]	ND
Hyalomma anatolicum[26]	1
Rhipicephalus pusillus[27]	1
Características clínicas	
Febre	17 (100)
Mialgias	13 (76)
Cefaleias	11 (65)
Escara de inoculação	14 (82)
• Perna	3
• Pés	3
• Virilha	1
• Tronco	2
• Braço	4
• Cabeça	1
Escaras múltiplas	2 (12)
Exantema cutâneo	11 (65)
Linfadenopatia	10 (59)
Linfangite	7 (41)

Um dos aspectos dominantes na patogenia da infecção por *Rickettsia* é a invasão e multiplicação nas células endoteliais, resultando num processo de vasculite que é responsável pelas principais manifestações clínicas da doença, nomedamente o exantema e a linfangite[14].

A presença de um processo de linfangite estendendo-se do local da picada em direcção aos gânglios linfáticos regionais sugere que a disseminação da infecção por esta Rickettsia ocorra primariamente pela via linfática, antes da disseminação hematogénica[10].



Dos dados epidemiológicos disponíveis, depreende-se que esta infecção tem uma ocorrência sazonal preferencial nos meses da Primavera – a ocorrência entre Março e Junho foi descrita em 12 dos 17 casos documentados (71%). Embora o caso actualmente reportado tenha ocorrido em Maio, em Portugal, os casos identificados até agora no CEVDI, com confirmação laboratorial, têm sido detectados nos meses de verão, Este facto pode estar relacionado com a espécie e actividade do vector, e enquanto a *R. sibirica mongolitimonae* foi detectada em carraças do género *Hyalomma* na Mongólia[15], Grécia[8], Nigéria e África do Sul[16], em Portugal[9] e Espanha[17] o DNA desta espécie de *Rickettsia* foi identificado em carraças da espécie *Rhipicephalus pusillus,* que apresentam um período de maior actividade e densidade populacional entre Março e Outubro.

Tal como nas outras rickettsioses o diagnóstico da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* deve ser primordialmente clínico, tendo em conta o quadro de apresentação e a presença de um contexto epidemiológico sugestivo, devendo ter-se em consideração a época do ano, a actividade profissional, o contacto com animais, as actividades ao ar livre e a história de viagens, entre outros. O diagnóstico serológico através da detecção de anticorpos é o método mais utilizado no diagnóstico laboratorial de rotina das rickettsioses. Contudo, não é uma técnica útil na fase aguda da doença e, devido à presença de antigénios comuns, também não permite identificar a espécie de *Rickettsia*. Algumas metodologias serológicas podem no entanto ser mais indicativas em relação à espécie infectante, tal como realizar titulações do soro do doente utilizando várias espécies de *Rickettsia* como antigénio, ou utilizar técnicas como Western blot e adsorção cruzada. No nosso caso clínico foi importante não só a confirmação de uma infecção por rickettsias, através da seroconversão observada no soro da doente decorridas 8 semanas, mas principalmente a identificação da espécie de *Rickettsia* através da detecção por PCR e sequenciacão na biópsia de pele. Em geral, a não ser que o doente apresente uma rickettsiemia elevada, a detecção molecular em biópsias de pele é muito mais sensível do que no sangue. Verifica-se em geral que em biópsias de pele, ao contrário do que acontece com o sangue, é possível detectar ADN de *Rickettsia* após antibioticoterapia específica. A detecção pela técnica de PCR em sangue ou biópsia de pele é um método bastante útil na fase aguda da doença. O isolamento do agente em cultura celular é o método padrão para o diagnóstico e identificação da espécie. Requer, no entanto, algumas condições especiais na colheita, transporte da amostra e laboratórios especializados com condições especiais de segurança.

Relativamente ao tratamento, apesar das especificidades clínicas e epidemiológicas diversas, o tratamento antimicrobiano é semelhante para todas as infecções por Rickettsias do grupo das febres exantemáticas, consistindo na administração de doxiciclina (100 mg bid por via oral ou via endovenosa) durante 7 dias, embora não existam recomendações precisas quanto à duração do tratamento nestas infecções. Na generalidade dos casos descritos, as infecções por *R. sibirica mongolitimonae* cursaram de uma forma benigna, sem complicações ou sequelas.

/ Conclusão

Chama-se a atenção dos clínicos para o reconhecimento de outras rickettsioses existentes no nosso país, nomeadamente a LAR, que pode ocorrer no mesmo período do ano que a febre escaro-nodular. Este facto deve-se ao vector *Rhipicephalus pusillus* potencialmente implicado na transmissão de *R. sibirica mongolitimonae*, que está activo no mesmo período que o *Rhipicephalus sanguineus,* o vector da *R. conorii.* Em situações em que o diagnóstico clínico não é esclarecedor e numa fase aguda da doença os métodos moleculares são muito importantes para identificar o agente.

A incidência da infecção por *R. sibirica mongolitimonae* em Portugal não é conhecida.

Sendo uma infecção sub-diagnosticada ou uma doença emergente, o número crescente de casos relatados em humanos, principalmente nos países da região do Mediterrâneo, deverá fazer com que seja considerada no diagnóstico diferencial de casos com manifestações atípicas após picada de carraça, nomeadamente quando o exantema não está presente e são vísiveis manifestações como a linfadenopatia e linfangite associadas.

/ Bibliografia

1. Sousa R, Nóbrega SD, Bacellar F, Torgal J. Sobre a realidade da febre escaro-nodular em Portugal. Acta Med Port 2003; 16: 480-486.

2. Oliveira J, Côrte-Real R. Rickettsioses em Portugal. Acta Med Port 1999; 12:313-321.

3. Bacellar F, Núncio MS, Rehacek J, Filipe AR. Rickettsiae and rickettsioses in Portugal. Eur J Epidemiol 1991;7:291–3.

4. Raoult D, Brouqui P, Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis. Lancet 1996; 348: 412.

5. Founier PE, Tissot-Dupont H, Gallais H, Raoult D. Rickettsia mongolotimonae: a rare pathogen in France. Emerg Infect Dis 2000; 6: 290-292.

6. Pretorius AM, Birtles RJ. Rickettsia mongolotimonae infection in South Africa. Emerg Infect Dis 2004; 10:125–6.

7. 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; 40:1435–44.

8. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. Simultaneous detection of Rickettsia mongolotimonae in a patient and a tick in Greece. J Clin Microbiol 2005; 43:3558–9.

9. De Sousa R, Barata C, Vitorino L, et al. Rickettsia sibirica isolation from a patient and detection in ticks, Portugal. Emerg Infect Dis 2006; 12:1103–8.

10. De Sousa R, Duque L, Anes M, et al. Lymphangitis in a Portuguese patient infected with Rickettsia sibirica [letter]. Emerg Infect Dis 2008; 14(3): 529–531.

11. Aguirrebenkoa K, Portillo A, Santibánez S, Marín JJ, Montejo M, Oteo JA. Human Rickettsia sibirica mongolitimonae infection, Spain [letter]. Emerg Infect Dis 2008; 14(3): 528–529.

12. Caron J, Rolain JM, Mura F, Guillot B, Raoult D, Bessis D. Rickettsia sibirica subsp. mongolitimonae infection and retinal vasculitis. Emerg Infect Dis 2008; 14:683–4.

13. Scolovschi C, Barbarot S, Lebebvre M, Parola P, Raoult D. Rickettsia sibirica mongolitimonae in traveler from Egypt [letter]. Emerg Infect Dis 2010; 16(9):1495-6.

14. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick borne rickettsiosis around the world: emerging diseases challenging old concepts. Clin Microbiol Rev 2005; 18:719–56.

15. Yu X, Jin Y, Fan M, et al. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. J Clin Microbiol 1993; 31:83–8.

16. Parola P, Inokuma H, Camicas JL, et al. Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae and Ehrlichiae in African ticks. Emerg Infect Dis 2001;7:1014–7.

17. Toledo A, Olmeda S, Escudero R, et al. Tick-borne zoonotic bacteria in ticks collected from central Spain. Am J Trop Med Hyg 2009; 81:67-74.

RPDI
Janeiro > Abril 2011 / Vol. 7 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Artrite Séptica por *Rhodococcus spp* em Transplantado Renal

A Propósito de um Caso Clínico

Rhodococcus spp Septic Arthritis in a Kidney Transplant Recipient

Clinical Report

/ D. Sá[1] / J. Velez[1] / S. Coelho[2] / F. Freitas[1] / E. Ramalheira[3] / F. Oliveira[4] / C. Oliveira[1]

[1] Serviço de Infecciologia
[2] Serviço de Dermatologia
[3] Serviço de Patologia Clínica (Microbiologia)
[4] Unidade de Tratamento da Dor – Hospital Infante D. Pedro, E.P.E.

Correspondência:

Nome do contacto?
Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. – Aveiro
Telemóvel: +351 91 2516166
Fax: +351 23 4378354
e-mail: dulcidia.1978@gmail.com

/ Resumo

As infecções por *Rhodococcus spp* são raras e afectam predominantemente doentes imunodeprimidos. A clínica é variada, sendo que 80% dos doentes têm envolvimento pulmonar.

Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 70 anos, transplantado renal, internado por infecção dos tecidos moles no pé direito eventualmente associada a artrite séptica. O quadro clínico caracterizava-se por queixas álgicas arrastadas e anamnese compatível com traumatismo recente por bota ortopédica. Ao exame objectivo o pé direito apresentava-se mais tumefacto, quente e ruborizado que o contralateral. Eram visíveis, no dorso do pé, duas formações arredondadas, com flutuação, que viriam a drenar espontaneamente material purulento. Analiticamente apresentava parâmetros inflamatórios elevados, sem outras alterações. Foram pedidos exames culturais e iniciada terapêutica empírica com flucloxacilina e gentamicina. O doente realizou diversos exames complementares, incluindo RMN que mostrou alterações corroborando hipótese diagnóstica de artrite séptica crónica associada a infecção dos tecidos moles. Por ausência de resposta à antibioterapia e por suspeita de etiologia menos comum (*Nocardia spp ou Rhodococcus spp*), alterou-se a terapêutica para imipenem e cotrimoxazol. Em novas culturas do pus foi isolado *Rhodococcus spp*, tendo-se ajustado a antibioterapia para imipenem e levofloxacina. Assistiu-se a melhoria clínica gradual, com normalização dos parâmetros biológicos de infecção.

Palavras-chave: Artrite Séptica, *Rhodococcus spp*, Imunossupressão.

/ Abstract

Rhodococcus spp infections are rare and usually occur in hosts with cellular immune deficiency, particularly HIV infected and transplant recipients. Clinical manifestations are varied, but pulmonary involvement occurs in 80% of patients. The authors report the case of a 70 year-old caucasian male with relevant prior medical history of kidney transplant, admitted due to soft tissue infection of the right foot and suspicion of concomitant septic arthritis. The clinical picture consisted of right foot chronic progressive pain and recent local trauma due to an orthopedic device. The affected foot was swollen, red and hot. Two abscess-

like masses were obvious on the dorsum of foot, that later would spontaneously drain purulent discharge. At admission, laboratorial workup revealed elevated inflamatory markers. Pus, blood and urine samples were drawn and empirical antibiotherapy was initiated (flucloxacillin and gentamicin). A MRI was performed and was suggestive of soft tissue infection with associated destructive septic arthritis. Due to lack of response and growing suspicion of an uncommon etiology (Nocardia or Rhodococcus spp), antibiotic regimen was empirically changed to imipenem and cotrimoxazole. On subsequent pus samples, Rhodococcus spp was grown and therapy was changed accordingly (imipenem + levofloxacin). Afterwards, a progressive clinical and analytical improvement was observed.

Key-words: *Septic arthritis, Rhodococcus spp, Immunosupression.*

/ Introdução

O *Rhodococcus spp* é um cocobacilo aeróbio, Gram positivo intracelular facultativo e fracamente ácido-álcool resistente.[1,3] A espécie *Rhodococcus* causa, primariamente, infecção em animais como cavalos e póneis, sendo muito raramente patogénico para o ser humano[4]. O solo é o reservatório natural deste microrganismo, sendo o homem infectado por via inalatória, por inoculação a partir de material contaminado ou ainda por contacto pessoa-a-pessoa. O contacto com equinos ou outros animais similares constitui um factor de risco frequentemente referido. A primeira descrição de infecção humana por este microrganismo está datada de 1967 e estão publicados centenas de casos clínicos até aos nossos dias. As infecções em humanos estão quase sempre associadas a disfunções do sistema imunitário, como seja na infecção pelo VIH, transplantados e/ou indivíduos a fazer terapêutica imunossupressora ou quimioterapia. Por este motivo, o *Rhodococcus* é considerado um agente oportunista.

A infecção por *Rhodococcus* afecta predominantemente o sexo masculino, com um ratio de 3:1, e idades que rondam os 35 anos, podendo, no entanto, ocorrer em qualquer idade. A evolução da doença é geralmente insidiosa e os sinais ou sintomas variam conforme a localização afectada. A apresentação clínica mais frequente é sob a forma de infecção respiratória (pneumonia), podendo ainda ser localizada ao sistema nervoso central (abcesso cerebral ou meningite), tecidos moles, sangue ou ter outras localizações mais raras. Sendo a pneumonia/infecção respiratória a mais frequente forma de doença, os sinais e sintomas mais comuns têm natureza respiratória tal como tosse, dispneia, dor torácica, hemoptises e febre elevada. No entanto, surgindo noutras localizações, podem também ser visíveis massas em tecidos moles, indurações localizadas, linfadenopatias ou outras alterações cutâneas. Nas infecções extrapulmonares os sinais ou sintomas podem surgir apenas após algumas semanas de evolução da doença e, por vezes, concomitantemente com outras infecções.

Para a realização de um correcto diagnóstico são necessárias três premissas: uma forte suspeição clínica por parte do médico, experiência e vigilância do microbiologista e comunicação e partilha da história clínica e hipóteses de diagnóstico entre o médico e pessoal do laboratório – isto porque o *Rhodococcus* pode ser facilmente confundido com um contaminante e descartado como tal. É ainda importante o cuidado no diagnóstico diferencial, que deve ser feito cuidadosamente, procurando excluir microrganismos do género *Mycobacterium spp*, *Nocardia spp* ou fungos filamentosos, que igualmente podem afectar imunocomprometidos.

Tal como acontece em qualquer outra infecção, o estudo laboratorial, em particular as hemoculturas e todas as culturas de material suspeito, é fundamental. Deve ainda relembrar-se que, se isolado *Rhodococcus spp* num indivíduo aparentemente imunocompetente, deve ser feita a avaliação do seu estado imunitário.

São inúmeros os antibióticos que podem ser usados para o tratamento destas infecções sendo que, no entanto, a terapêutica ideal e a sua duração ainda não estão bem definidos. Tratando-se de um agente intra-macrofágico, teoricamente devem ser usados antibióticos que atinjam elevadas concentrações intracelulares (eritromicina, rifampicina), imipenem / meropenem ou outros em que há eficácia clínica demonstrada, como a ciprofloxacina, levofloxacina e vancomicina.[1] Está ainda descrita a necessidade de utilização de pelo menos dois fármacos, por via endovenosa e com actividade intracelular, durante 3 a 6 semanas, seguidos de um curso de 2 a 6 meses de terapêutica oral. Como se trata de uma infecção de difícil resolução e, frequentemente, a causa de imunossupressão não é resolúvel, há autores que preconizam a realização de uma terapêutica *ad vitae* e, eventualmente, terapêutica cirúrgica adjuvante.[5] A mortalidade na infecção por *Rhodococcus* ronda os 20% e, nos casos em que se associa a infecção pelo VIH, pode ascender até 60%.[1]

Esta elevada taxa de mortalidade deve-se primariamente às frequentes complicações e também ao facto destas infecções se poderem tornar crónicas. As complicações mais comuns são: abcessos, empiemas, hemopneumotórax, derrames pleurais (no contexto de infecção respiratória), tamponamento cardíaco e sobreinfecção associada.

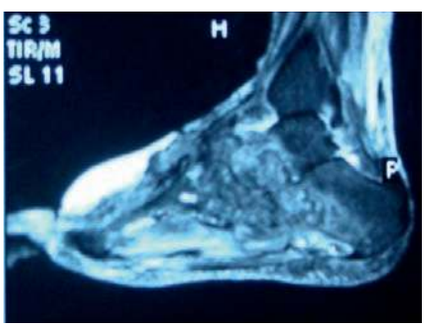
/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, 70 anos de idade, raça caucasiana, natural e residente em Aveiro, advogado, internado por suspeita de infecção dos tecidos moles, eventualmente associada a artrite séptica do pé direito. Dois anos antes do internamento havia iniciado queixas dolorosas referidas ao dorso do pé direito, com características mistas, tendo o doente realizado exames complementares de diagnóstico clínica privada que sugeriram tratar-se de artrite úrica. Posteriormente, por marcada incapacidade funcional





Figura 1 e 2 – Aspecto do dorso do pé direito e pormenor de uma formação abcedada, respectivamente.



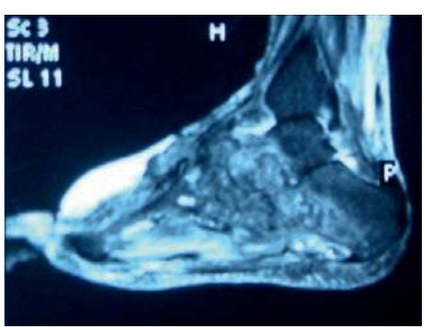


Figura 3 e 4 – Imagens relativas à ressonância magnética nuclear (RMN) do pé direito.

dolorosa, o doente fora referido e observado na Consulta da Dor e na Consulta de Ortopedia, sendo-lhe aplicada bota ortopédica. Por aparecimento de formações abcedadas no dorso desse pé foi pedida colaboração do Serviço de Infecciologia e consequentemente internado para estudo e tratamento. Os antecedentes familiares eram irrelevantes, evidenciando-se nos antecedentes pessoais hipertensão arterial, fibrilhação auricular, hiperuricémia e transplante renal 32 anos antes com toma continuada subsequente de terapêutica imunossupressora (prednisolona 7,5mg id, ciclosporina 75mg 2id e micofenolato de mofetil 500mg 2id). Negava hábitos tabágicos, alcoólicos ou outros.

Ao exame objectivo apresentava-se febril e hemodinamicamente estável, não sendo relevantes outras alterações além das evidenciadas no pé direito. Este estava quente, ruborizado e no seu dorso exibia duas formações arredondadas e com flutuação. Havia saída espontânea de material purulento de uma delas. Realizou exames laboratoriais nos quais se salientava uma elevação dos parâmetros de inflamação – PCR de 6,6 mg/dl e VS de 170 mm/1ª hora – sem outras alterações analíticas relevantes. Colocada como hipótese de diagnóstico infecção dos tecidos moles com eventual artrite séptica associada, procedeu-se ao estudo complementar. Assim, foram colhidas hemoculturas, urocultura e material de drenagem purulenta e realizado proteinograma electroforético com imunofixação, provas tiroideias, doseamento da PTH sérica, radiografia torácica, ecografia abdominal, ecografia cervical e ecocardiograma. Nesta altura iniciou terapêutica empírica com flucloxacilina e gentamicina. As hemoculturas foram negativas com excepção de uma, positiva para *Staphylococcus lentus* (interpretado como contaminação), a urocultura foi negativa e, na cultura do material purulento, foram detectados alguns cocobacilos tenuemente gram positivos descartados como contaminantes pelo laboratório.

Verificando-se extensão dos sinais inflamatórios a toda a perna e agravamento analítico dos parâmetros de inflamação, a antibioterapia foi empiricamente alterada para imipenem e cotrimoxazol, considerando já agentes etiológicos atípicos mas possíveis, em contexto de imunossupressão (*Nocardia spp* e/ou *Rhodococcus spp*).

Foi entretanto realizada RMN ao pé direito que mostrou destruição marcada da zona articular médio-társica, particularmente do escafóide e dos cuneiformes, edema e algumas erosões na metade anterior do calcâneo e astrágalo, bem como na base de alguns metatarsianos. Notava-se ainda espessamento reactivo das sinoviais articulares e tendinosas, sobretudo da bainha dos extensores. Estas alterações corroboravam efectivamente uma etiologia infecciosa e, consequentemente, um diagnóstico de artrite séptica crónica associada a infecção das partes moles do pé direito (figuras 3 e 4).

Após diálogo com o laboratório de Microbiologia Clínica e sensibilização para uma eventual etiologia atípica, visto tratar-se de um doente imunocomprometido, foi conseguido o isolamento de *Rhodococcus spp* em nova colheita do material purulento. Optou-se então pela alteração da antibioterapia para imipenem e levofloxacina, de acordo com teste de sensibilidade aos antibióticos, regime que o doente cumpriu durante 2 meses por via endovenosa. Após introdução deste último esquema antibiótico verificou-se melhoria progressiva dos sinais inflamatórios locais, bem como melhoria analítica gradual (normalização do leucograma, da VS e da PCR). Evolutivamente, manteve duas úlceras em lenta cicatrização, referentes aos abcessos iniciais, conforme documentam as figuras 1 e 2.

Chegava-se assim a um diagnóstico definitivo de artrite séptica do pé direito por *Rhodococcus spp* com infecção associada dos tecidos moles.

Após cumprimento dos 2 meses de antibioterapia por via endovenosa, ficou medicado com levofloxacina, *per os*, terapêutica de manutenção, *ad vitae* considerando a imunossupressão farmacológica permanente a que o doente se encontrava submetido.

Posteriormente, o doente manteve seguimento regular em regime de ambulatório em Infecciologia, verificando-se lenta melhoria do quadro clínico mas nunca se atingindo a

resolução completa das lesões, que mantinham drenagem purulenta intermitente e sobreinfecção estafilocócica ocasional, pese nunca haver sintomatologia sistémica ou rebate analítico significativo. Pela não funcionalidade do pé direito (o doente deslocava-se em cadeira de rodas), pela muito provável impossibilidade de erradicação da infecção e com vista a uma eventual melhoria da qualidade de vida foi proposta ao doente a amputação desse pé, sempre veementemente recusada. Foi mantido o seguimento em ambulatório e a terapêutica de manutenção, vindo o doente a falecer cerca de dois anos após o diagnóstico, por patologia não relacionada (complicações decorrentes de carcinoma cutâneo espinho-celular multifocal).

/ Discussão

A artrite séptica por *Rhodococcus spp* é uma infecção rara e pouco descrita na literatura, sendo este microrganismo patogénico apenas em circunstâncias seleccionadas. A doença causada por *Rhodococcus spp* tem início insidioso e usualmente evolui para broncopneumonia e abcesso pulmonar. É comum haver disseminação para outros órgãos, originando artrite séptica, serosite ou até abcessos intravertebrais. A apresentação clínica é variada e em mais de 80% dos casos iniciada com bacteriémia. Tal como referido anteriormente, o seu diagnóstico implica sempre uma elevada suspeição clínica e investigação dirigida.

O caso clínico relatado é o paradigma de uma infecção por agente oportunista, dadas as características do doente (transplantado renal a fazer terapêutica imunossupressora há longa data). Tal como neste caso, o diagnóstico etiológico não é linear, sendo fundamental a comunicação entre o clínico e o microbiologista para uma correcta interpretação do resultado de exames culturais. Considerando o número limitado de casos clínicos descritos, a variedade geográfica e ainda as diferentes formas de apresentação da doença por *Rhodococcus spp*, não é de estranhar que não exista um tratamento *linear* para estas infecções, sendo a associação de antimicrobianos por tempo prolongado a estratégia mais consensual. No doente em questão foi utilizada inicialmente uma terapêutica empírica alterada posteriormente perante a ausência de resposta e na hipótese de agentes patogénicos mais raros. Com a confirmação de infecção por *Rhodococcus spp*, e respectivo antibiograma, foi possível efectuar antibioterapia dirigida. A evolução clínica foi lenta e sem resolução completa, tal como é ocasionalmente relatado neste tipo de infecção. Estudos mais recentes salientam as frequentes recidivas da doença, realçando a importância da consequente vigilância e monitorização destes doentes, bem como o importante papel da cirurgia em casos de colecções abcedadas volumosas ou doença mais extensa.

Os autores finalizam alertando para a raridade destas infecções, causadas por agentes pouco comuns, que acarretam morbilidade e mortalidade consideráveis.

/ Bibliografia

1. Esteves P, Mineiro A, Serrado M, Diniz A. Pneumonia por *Rhodococcus equi* em doente VIH (+): A propósito de uma associação rara. Revista Portuguesa de Pneumologia 2007; 13: 703-09.

2. Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: two coryneform bacteria increasingly recognized as agents of human infection. Emerg Infect Diseases 1997; 3: 145-53.

3. Kedlaya I, Ing M. *Rhodococcus equi*. eMedicine, Sep 12, 2008, www.emedicine.medscape.com

4. Salter N. Clinical features, diagnosis, therapy, and prevention of *Rhodococcus equi* infections. Uptodate, Jan 22, 2009.

5. Berna JD, Garcia-Medina V, Cano A, Guirão J, Lafuente A, Garcia-Orenes MC. Neumonia por *Rhodococcus equi* en pacientes infectados por el HIV: presentácion de 2 casos y revision de la literatura. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996;14:177-80.

6. Henriques J, André M, Santiago F, Pardal C, Abecassis M, Pina J. Pneumonia a *Rhodococcus equi* em doentes com SIDA. Acta Med Port 2000; 13:49-53.

7. Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, et al. *Rhodococcus equi* infections of humans - 12 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1994; 73:119-32.

8. Weinstock M, Brown E. *Rhodococcus equi*: An Emerging Pathogen. Clin Infect Dis 2002; 34:1379-85.

9. Perez MGV, Vassilev T, Kemmerly SA. *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients: a case of mistaken identity and review of the literature. Transplant Infectious Diseases 2002:4:52-56.

10. Fisher L, Sterneck M, Albrecht H, et al. Vertebral osteomyelitis due to *Rhodococcus equi* in a liver transplant recipient. Clin Infect Dis 1998;26:749-52.

RPDI
Janeiro > Abril 2011 / Vol. 7 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Pneumonia *alba*, uma realidade no século XXI

Relato de um caso

Pneumonia alba, a reality in XXI century

A case report

/ S. Fernandes Paupério[1, 3] / C. Espinheira[1] / C. Ferraz[1] / M. Guardiano[1] / M. Mateus[2] / A. Maia[1] / J. Eça-Guimarães[1, 3]

[1] Serviço de Pediatria, UAG da Mulher e da Criança, Hospital de S. João, Porto, Portugal
[2] Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais, UAG da Mulher e da Criança, Hospital de S. João, Porto, Portugal
[3] Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal

Correspondência:
Sofia Fernandes Paupério
Rua Padre Miguel Paupério do Vale, 541 / moradia 6
4440-687 Valongo
Telemóvel: +351 96 3926385
e-mail: sofiafernandez17@gmail.com

/ Resumo

Na etiologia das sépsis neonatais com infecção respiratória baixa, a pneumonia *alba*, causada pelo *Treponema pallidum*, é uma patologia raramente diagnosticada, mas que não deve ser esquecida. A sífilis congénita é adquirida através da gestante infectada, inadequadamente ou não tratada. Pode ser clinicamente silenciosa ou evidenciar-se por uma variedade de manifestações multiorgânicas que podem ser fatais. Os autores apresentam um caso clínico de pneumonia *alba* em recém-nascido de gestação seguida regularmente. Recém-nascido de termo, fruto de uma gestação vigiada que decorrera, aparentemente sem intercorrências que, ao 3º dia de vida, apresentou lesões em placa na planta do pé e aumento dos marcadores de infecção. Ao 5º dia, iniciou dificuldade respiratória e gemido. Perante a hipótese de sépsis neonatal, foi transferido para o Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais. Efectuou telerradiografia torácica que evidenciou padrão sugestivo de Pneumonia *alba*. A hipótese colocada foi confirmada serologicamente, mediante a evidência de VDRL e TPHA positivos para a gestante e para o recém-nascido. No contexto de Sífilis Congénita diagnosticou-se ainda Periostite e Meningite/Neurossífilis. Instituiu-se terapêutica com penicilina com sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Sífilis Congénita, Pneumonia *alba*, Penicilina.

/ Abstract

In the etiology of neonatal sepsis with respiratory infection low, Pneumonia alba, caused by Treponema pallidum, is a pathology rarely diagnosed, but should not be forgotten. Congenital Syphilis is an infection of the newborn, caused by Treponema pallidum, acquired by the infected pregnant woman, inadequately or non-treated. May be clinically silent; become evident through a lush multiorganic involvement or result in death.

The authors report a clinical case of Pneumonia alba in newly-born gestational monitored regularly. Term newborn, result in a pregnancy monitored and which had taken place, apparently without complications, that during the third day of life, presents with cutaneous lesions in the foot and increased infection markers. By fifth day, difficulty breathing and moaning began. Faced with the possibility of

neonatal septicemia, was transferred to the Neonatal Intensive Care Unit. The plain chest radiography showed a pattern suggestive of Pneumonia alba. The evidence of VDRL and TPHA positive confirmed the diagnosis of the mother and the newborn. In the context of congenital syphilis it was also diagnosed Periostitis and Meningitis/ Neurosyphilis. Therapy was instituted with penicillin with therapeutic success.

Key-words: *Congenital syphilis, pneumonia alba, Penicillin.*

/ Introdução

A Sífilis, conhecida desde o século XV, é uma doença infecciosa potencialmente grave que embora tratável continua a ser um flagelo no século XXI. O aumento do número de casos de sífilis primária e secundária que se têm verificado ao longo dos últimos tempos, traduz-se no aumento da incidência de sífilis congénita, responsável por elevada mortalidade e morbilidade neonatais [1,2]. Em Portugal, na década de 90, verificou-se o ressurgimento da sífilis, provavelmente relacionado com factores de ordem social e, segundo dados da Direcção Geral de Saúde, tem havido uma variabilidade interanual dos casos declarados de sífilis congénita [3-5].

A sífilis congénita é uma forma de sífilis secundária com manifestações sistémicas potencialmente graves decorrentes do envolvimento do sistema nervoso central, cardiovascular, ósseo, oftalmológico, auditivo e raramente pulmonar [2,6]. Contudo, ao contrário de muitas outras doenças, a Sífilis Congénita pode ser prevenida através da adequada vigilância serológica durante a gravidez e tratada *in utero* [2,7]. A espiroquetemia promove um infiltrado inflamatório crónico intersticial em vários parênquimas, nomeadamente no pulmão. Os pulmões do recém-nascido ficam esbranquiçados, de consistência firme e praticamente sem ar, características que lhe conferiram a designação de Pneumonia *alba*, por Virchow em 1866. Histologicamente, cursa com espessamento dos septos interalveolares por células inflamatórias crónicas inespecíficas e com diminuição do calibre alveolar. Devido à caracterização histológica da Pneumonia *alba*, este termo clássico foi substituído pela designação pneumonia intersticial da sífilis congénita [5,6].

Os autores apresentam o caso clínico de um recém-nascido infectado pelo *Treponema pallidum*, pela riqueza semiológica e imagiológica que apresentou na sua história natural, pretendendo desta forma sensibilizar os Obstetras, Neonatologistas e Pediatras para a persistência deste problema grave de Saúde Pública.

/ Caso clínico

Recém-nascido do sexo masculino, caucasiano, 1º filho, pais jovens, "saudáveis" e não consanguíneos. Gestação de 38 semanas, vigiada e que decorrera aparentemente sem intercorrências. Parto distócico por cesariana, realizado em instituição hospitalar privada, sendo de salientar a presença de líquido amniótico tingido de mecónio. O índice de Apgar ao 1º e 5º minuto foi nove e dez, respectivamente. A antropometria ao nascimento era adequada à idade gestacional (Peso 3400 g, Comprimento 50 cm, Perímetro Cefálico 35 cm). Salienta-se como antecedentes familiares, alergia materna à penicilina e história paterna de sífilis tratada com penicilina há 6 anos. Índice de Graffar II.

Ao 3º dia de vida, ainda em regime de internamento, verificou-se o aparecimento de lesões cutâneas em placa na planta do pé esquerdo, pelo que realizou estudo analítico que evidenciou parâmetros inflamatórios elevados (Proteína C Reactiva 79,5 mg/dL), tendo sido instituída terapêutica endovenosa com cefotaxime (100 mg/ Kg/ dia). Ao 5º dia de vida, por gemido persistente, dificuldade respiratória e hipoxemia com necessidades crescentes



Figura 1 – Padrão radiológico caracterizado por infiltrado intersticial bilateral do tipo algodonoso compatível com Pneumonia *alba*



Figura 2 – Periostite evidente nos membros inferiores





de oxigénio suplementar, foi transferido para o Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de S. João. À admissão, apresentava mau estado geral, mucosas coradas e hidratadas, adejo nasal, taquipneia, taquicardia, tiragem global, pele marmoreada com duas lesões descamativas sem exsudados na planta do pé esquerdo e uma lesão bolhosa na planta do pé direito; auscultação pulmonar e cardíaca sem alterações, abdómen sem organomegalias palpáveis. Perante a suspeita de sépsis neonatal, e tendo em conta a suposta vigilância adequada da gestação (de realçar que a mãe não tinha Boletim de Saúde da Grávida), foi mantida terapêutica com cefotaxime e oxigenoterapia. Os exames bacteriológicos de sangue e urina foram negativos e o virológico de secreções também. As serologias para VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), CMV (Vírus Citomegálico), VHB (Vírus da Hepatite B), VHC (Vírus da Hepatite C), rubéola e toxoplasmose foram negativas. Perante o aspecto e distribuição das lesões cutâneas em associação com a evidência radiológica de opacidades difusas bilaterais colocou-se como hipótese diagnóstica a sífilis congénita. Foram requisitadas as serologias maternas pré-natais que revelaram VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*) positiva no primeiro trimestre da gestação, sem ter sido instituída qualquer terapêutica ou repetição posterior. Para a confirmação diagnóstica realizaram-se provas treponémicas e não treponémicas ao recém-nascido, com os seguintes resultados: VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*) positiva (16 diluições), TPHA (*Treponema pallidum Hemaglutination Assay*) reactiva e FTA-abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test*) positivo. A telerradiografia pulmonar apresentava opacidades parenquimatosas difusas bilaterais, sugestivas de Pneumonia *alba* (Figura 1). A telerradiografia do esqueleto evidenciou lesões de periostite simétricas nas extremidades distais dos ossos longos (Figura 2). O estudo analítico do líquido cefalorraquidiano caracterizava-se pela existência de 13 células, com 4250 eritrócitos, glicose 0,51 g/L e proteínas 1,10 g/L, com VDRL negativa, TPHA fracamente reactiva, FTA-abs positiva e pesquisa de *Treponema pallidum* pela técnica de *polimerase chain reaction* (PCR) negativa. As ecografias transfontanelar e abdomino-pélvica foram relatadas como normais. O ecocardiograma foi normal, assim como a avaliação por Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

A partir do momento em que foi colocada a hipótese clínica de sífilis congénita, iniciou terapêutica com penicilina G cristalina (100 000 U/Kg/dia) endovenosa que efectuou durante 19 dias, sendo que ao 19º dia de internamento fez uma toma intramuscular de penicilina G benzatínica. Teve alta para o domicílio clinicamente bem.

Foi instituída terapêutica aos pais, preenchida a declaração obrigatória de doenças transmissíveis e foi orientado para Consulta de Pediatria, Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Aos 3 anos de idade, a criança encontra-se assintomática, sem qualquer evidência de sequelas da infecção.

/ Discussão

A sífilis congénita é um problema de saúde pública actual, que pode dever-se a numerosos factores, tais como, a co-infecção por outras doenças que promovem o aumento desta (nomeadamente VIH), comportamentos não controlados pelas estruturas de saúde, incapacidade de englobar toda a população nos cuidados de saúde, vigilância serológica irregular durante a gravidez e o aparecimento de outras patologias "mais importantes" que fazem desprezar a sífilis [4,7,8,9].

Neste caso, a vigilância da gravidez efectuada em médico particular foi realizada periodicamente, houve diagnóstico da doença, no entanto, apesar disso não foi realizada terapêutica à gestante, nem realizados estudos periparto.

O risco de transmissão vertical e de doença do feto está directamente relacionado com o estádio da sífilis materna, estimando-se um risco acrescido de sífilis congénita na infecção precoce da gestante[10]. Se não tratada, a infecção pode aumentar o risco de prematuridade, abortamento espontâneo, hidrópsia não imune e morte perinatal[11]. A maioria dos recém-nascidos são assintomáticos ao nascimento e as manifestações clínicas vão surgir em 3 a 8 semanas. As manifestações cutâneas podem ser as primo-manifestações da doença, ocorrem em 50% dos afectados e caracteristicamente são lesões vesicobolhosas ou maculopapulares eritematosas, localizadas nas palmas e plantas.

No caso apresentado, as lesões cutâneas bolhosas foram o primeiro sinal de doença e pela sua localização foram o alerta para a suspeita de infecção congénita, embora tenham aparecido mais precocemente que o referido na literatura. As lesões esqueléticas caracterizam-se por osteocondrite, periostite e osteíte e ocorrem em 70 a 80% dos recém-nascidos infectados. São múltiplas e simétricas, e afectam particularmente os ossos longos. Ocasionalmente, pode ocorrer pseudoparalisia dos membros (Paralisia de "Parrot"). Os achados radiológicos típicos do envolvimento esquelético são faixas radiotransparentes e radiopacas, áreas de osteólise metafisária e espessamento do periósteo diafisário pelo que é fundamental a realização de radiografia dos ossos longos, perante a suspeita de sífilis congénita [7,11,12,13]; lesões de periostite foram identificadas neste recém-nascido (Figura 2). O envolvimento do sistema nervoso central ocorre em 40 a 60% dos casos, o que implica a realização de exame analítico do líquido cefalorraquidiano, na medida em que, se existir envolvimento meníngeo, a actuação terapêutica e de vigilância pós-tratamento é diferente [7,11].

No entanto, a dificuldade respiratória de instalação súbita foi a manifestação de maior gravidade da infecção neste caso, traduzida radiologicamente por padrão de opacidades bilaterais difusas, ao qual Virchow atribuiu a designação de Pneumonia *alba*. O *stress* respiratório é uma ocorrência rara na sífilis congénita, mas pode levar a complicações graves a longo prazo, tais como fibrose pulmonar, pelo que o diagnóstico deverá ser atempado e iniciada terapêutica adequada. Sempre que exista dificuldade respiratória e imagem de envolvimento pulmonar difuso, sem isolamento de agente infeccioso, é fundamental colocar a hipótese de envolvimento pulmonar secundário a infecção treponémica [11].

O tratamento recomendado é a penicilina G cristalina (100 000 a 150 000 U/kg/ dia) por via endovenosa, durante dez a catorze dias. No entanto, por haver atingimento do sistema nervoso central, o tratamento foi prolongado até aos 19 dias [7]. O seguimento do doente foi realizado conforme o preconizado, com a realização de VDRL aos três, seis e doze meses após o término do tratamento [7]. Dado haver neurossífilis, realizou estudo de líquido cefalorraquidiano - VDRL (seis meses), ecografia transfontanelar (três e seis meses), avaliação por oftalmologia (seis meses e um ano) e radiografia dos ossos longos (um ano).

/ Conclusão

Com o relato deste caso, pretende-se salientar que o "grande imitador" é uma realidade actual, podendo apresentar-se sob as mais diferentes formas.

É fundamental a adequada vigilância serológica na gravidez, mesmo em franjas populacionais onde possa existir menor probabilidade de doença, tal como, em caso de identificação de patologia é fulcral a instituição de terapêutica adequada e atempadamente.

/ Bibliografia

1. Center for Disease Control: Congenital Syphilis- United Sates, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:573-7.

2. Zilhão C, Almeida R, Vieira C, Reis G, Guedes M. Sífilis Congénita. Nascer e Crescer 2004; 13 (2): 127-132.

3. Estatísticas: Doença de Declaração Obrigatória 2004/2008; Diecção Geral de Saúde; Lisboa; 2010.

4. Sison CG, Ostrea EM, Reyes MP, Salari V. The resurgence of congenital syphilis: a cocaine-related problem. J Pediatr 1997; 130(2): 289- 292.

5. Sánchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. Clin Perinatol 1997; 24(1): 71-87.

6. Peter G, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000.

7. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria: Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecciologia Perinatal - Sífilis; 29-33.

8. Orientações Técnicas nº 2 - Vigilância pré-natal e revisão do puerpério. Divisão de Documentação. Direcção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários. Lisboa, 1991.

9. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93: 5-8.

10. Eliminating congenital syphilis. A global health priority. Geneva, World Health Organization; 2005.

11. Sanchez, P.J. Congenital syphilis. Adv Ped Infect Dis 1992;7: 161-180.

12. Brion LP, Manuli M, Rai B, Kresch MJ, Pavlov H, Glaser J. Long-bone radiographic abnormalities as a sign of active congenital syphilis in asymptomatic newborns. Pediatrics 1991; 88(5): 1037-1040.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ Pandemias na Era da Globalização – 4º Congresso
Medicina do Viajante – 2º Simpósio Nacional
16, 17 e 18 de Junho de 2011
Hotel Vila Galé, Coimbra
Serviço de Doenças Infecciosas dos HUC
E-mail: geral@pandemias2011.com
Página Web: Http://www.pandemias2011.com

/ Reunião NEMii
(Núcleo de Estudos Multicêntricos de Internos de Infecciologia)
VIH e Tuberculose
2 de Julho de 2011
Hotel Mélia Ria, Aveiro
Secretariado: Gilead

/ 12º Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia do Hospital de Joaquim Urbano/Centro Hospitalar do Porto
26 a 28 de Outubro de 2011
Centro de Congressos do Porto Palácio Hotel, Porto
Secretariado: Mário Blanco Peres
Apartado 4584
4009-001 Porto, Portugal
Tlm.: 936448434
Fax: 222010187
E-mail: congressosporto@sapo.pt

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 21st Annual Meeting of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Date: May 07, 2011 - May 10, 2011
City: 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
Web Site: www.istm.org

/ FEMS 2011 - 4th Congress of European Microbiologists
Date: June 26, 2011 - June 30, 2011
City: Geneva
Country: Switzerland
Contact: Secretariat
Phone: 41-22-908-0488
Fax: 41-22-906-9140
E-Mail: fems@kenes.com

/ 6th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2011)
Date: July 17, 2011 - July 20, 2011
City: 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

/ 51st Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2011)
Date: September 17, 2011 - September 20, 2011
City: Chicago
State/Province: IL
Country: United States
Contact: Conference Secretariat
Phone: 202-737-3600
E-Mail: icaac@asmusa.org

/ 13th European AIDS Conference/EACS
Date: October 12-15, 2011
City: Belgrade
Country: Serbia
Phone: +33-1-44241796
Web Site: http://www.eacs-conference2011.com

/ 49th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting (IDSA 2011)
Date: October 20, 2011 - October 23, 2011
City: Boston
State/Province: MA
Country: United States
Contact: Conference Secretariat - IDSA
Phone: 703-299-0200
Fax: 703-299-0204
E-Mail: info@idsociety.org

/ American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 60th Annual Meeting 2011
Date: December 04, 2011 - December 08, 2011
City: 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

/ 22st Annual Meeting of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Date: March 31- April 3, 2012
City: London, United Kingdom
Contact: 22nd ECCMID 2012
Phone: 41 61 686 77 11
Fax: 41 61 686 77 88
E-Mail: basel@congrex.com

/ 15th International Congress on Infectious Diseases
Date: June 13-16, 2012
City: Bangkok, Thailand
Contact: International Society for Infectious Diseases
Phone: (617) 277-0551
Fax: (617) 278-9113
E-Mail: info@isid.org
Web Site: www.isid.org

/ XIX International AIDS Conference
Date: July 22-27, 2012
City: Washington DC, USA
Phone: +41 22-710-0800
E-Mail: info@aids2012.org
Web Site: http://www.aids2012.org

/ XVI Congreso Panamericano de Infectología
Date : Abril de 2013
City: Santiago do Chile
Web Site: www.apinfectologia.org

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

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

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

Modificações e Revisões

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