VOLUME 8 01/ RPDI

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

Janeiro > Abril 2012

ISSN 1646-3633

Sarampo de importação origina cluster nosocomial

/20

/07 Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico

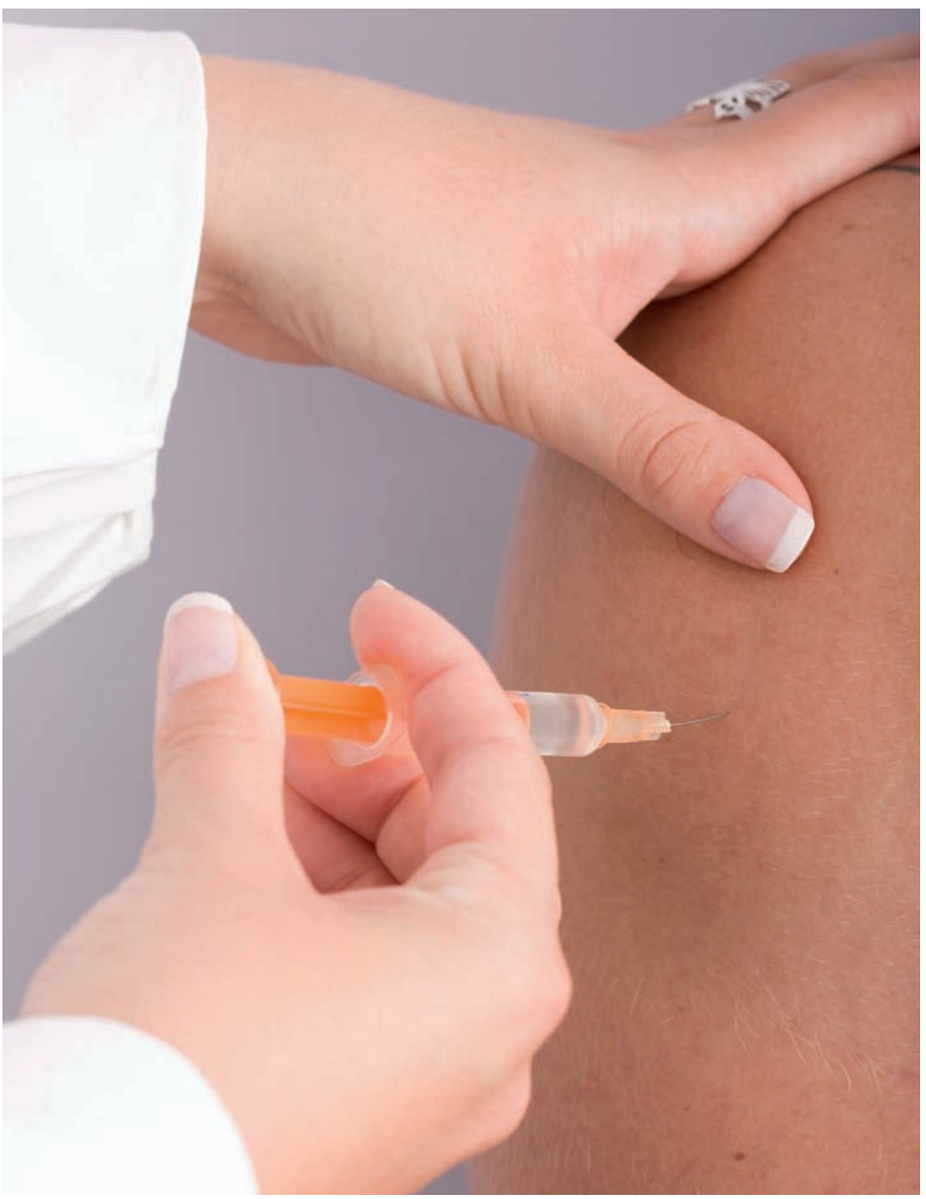
/13 Evolução da infecção por VIH na população portuguesa: estudo epidemiológico de uma coorte do Hospital de Matosinhos

/27 Panorama epidemiológico da infecção por dermatófitos na área de influência do Hospital Distrital de Santarém – estudo retrospectivo de 13 anos

/35 Neuroborreliose – uma forma de apresentação atípica

/41 Aspergilose Invasiva em doente transplantado de medula óssea por linfoma Não-Hodgkin

/46 Infecção por vírus *West Nile* em Portugal – considerações acerca de um caso clínico de síndrome febril com exantema



http://spdimc.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 8, N.º 1, Janeiro > Abril de 2012 | 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
capa e página 4 – ©iStockphoto / © István Csák
página 15 – ©iStockphoto / © knape
página 29 – ©iStockphoto / © Kraivuttinun
página 38 – ©iStockphoto / © Heike Kampe
página 48 – ©iStockphoto / © Alexander Raths

/ 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.

Indexada na Fonte Académica, uma base de dados da EBSCO
Indexada no Índex das Revista Médicas Portuguesas

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vice-Presidente - Dr. António Vieira
Secretário - Dra. Célia Oliveira
Tesoureiro - Dra. Graça Ribeiro
Vogal - Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Assembleia-Geral
Presidente - Dr. Carlos Araújo
Vice-Presidente - Dra. Maria Cristina Toscano Figueiredo
Secretário - Dra. Susana Reis Peres

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Dra. Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof. Doutora Lurdes Santos
Vogal - Prof. Doutor Rui Sarmento

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
Prof. Doutora Emília Valadas
Dr. Fernando Maltez
Prof. Doutor Francisco Antunes
Dr. Germano do Carmo
Prof. Dra. Helena Ramos
Prof. Doutor Henrique Lecour
Dr. Joaquim Oliveira
Prof. Dr. Kamal Mansinho
Prof. Doutora Lurdes Santos
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Prof. Doutora Teresa Marques
Prof. Doutor Vítor Duque

/ 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. 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)

ÍNDICE / *INDEX*

01/RPDI
Janeiro > Abril de 2012 / Vol. 8 > N.º 1



EDITORIAL / *EDITORIAL*

05 As superbactérias do século XXI – o regresso ao passado?
/ F. Antunes

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

07 Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico
/ A. Narciso / A. Eusébio / F. Fonseca / A. Duarte

13 Evolução da infecção por VIH na população portuguesa: estudo epidemiológico de uma coorte do Hospital de Matosinhos
/ C. Gonçalves / R. Correia de Abreu

20 Sarampo de importação origina cluster nosocomial
/ E. Ramos / J. Pereira de Almeida / C. Valente / P. Palminha / M. Malaba / J. Cortez / L. Trindade / A. Figueiredo / A. Vieira

27 Panorama epidemiológico da infecção por dermatófitos na área de influência do Hospital Distrital de Santarém – estudo retrospectivo de 13 anos
/ E. Tavares / M. G. Catorze / C. Galhardas / M. J. Pereira / O. Bordalo e Sá

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

35 Neuroborreliose – uma forma de apresentação atípica
/ M. Shamasna / J. Nunes / J. Cortez / C. Valente / F. Pissara / G. Gonçalves

41 Aspergilose Invasiva em doente transplantado de medula óssea por linfoma Não-Hodgkin
/ L. Cabezuelo / S. Caetano / R. Sá / I. Ramos / R. Afonso / A. Santos / Saraiva da Cunha

46 Infecção por vírus *West Nile* em Portugal – considerações acerca de um caso clínico de síndrome febril com exantema
/ M. J. Alves / J. M. D. Poças / T. Luz / F. Amaro / L. Zé-Zé / H. Osório

52 Agenda / *Notebook*

53 Fórum

54 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*

As superbactérias do século XXI – o regresso ao passado?



/ Prof. Doutor Francisco Antunes

Prof. Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa

Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte

A quimioterapia antimicrobiana remonta ao século XVII, com a era dos alcalóides (cinchona, ipecacuanha, quinina e emetina), seguindo-se, no século XX, a era dos compostos sintéticos (salvarsan, germanina e prontosil) e a era dos antibióticos, com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928, tendo o químico Florey demonstrado, em 1940, o seu efeito quimioterapêutico. Rapidamente, nos anos 40 do século passado, dado que a penicilina não se revelava eficaz para tratar infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae* e enterobacteriáceas (*Salmonella, Shigella* e *Escherichia coli*) e, a partir de 1945, os estafilococos começaram a apresentar resistência àquele antibiótico, teve início a corrida entre a descoberta de novos antibióticos (estreptomicina, cloranfenicol e tetraciclina) e nas décadas subsequentes (50 e 60) da eritromicina, vancomicina, meticilina, ampicilina e cefalosporina e as bactérias que se tornam resistentes aos novos compostos antibacterianos. Os antibióticos são a maior conquista da ciência médica contemporânea, sem os quais não seriam possíveis alguns procedimentos cirúrgicos, os transplantes e a quimioterapia oncológica. No entanto, as características evolutivas e adaptativas de algumas das bactérias põem sérios desafios à eficácia dos antibióticos disponíveis para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes, como se fosse um regresso à era pré-antibiótica, precisamente 70 anos após a primeira doente com sépsis estreptocócica ter sido tratada, com sucesso, com penicilina. De entre as bactérias Gram-positivo *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente e *Enterococcus faecium* são as consideradas mais problemáticas quanto a opções terapêuticas disponíveis.

S. aureus, em 1946, já apresentava resistência à penicilina, seguindo-se a meticilina e, mais recentemente, os glicopeptídeos e a vancomicina. Estas estirpes de *S. aureus* resistentes à vancomicina são, também, resistentes a quase todas as classes de antibióticos, incluindo a clindamicina, os aminoglicosídeos, a rifampicina e as fluoroquinolonas.

Para além das infecções nosocomiais causadas por *S. aureus* multirresistente, recentemente foram identificadas infecções graves (fasceite necrosante e pneumonia), adquiridas na comunidade, por este mesmo agente, também resistente à meticilina, apresentando alguma das estirpes padrão de multirresistência.

Se bem que com menor virulência do que *S. aureus* meticilina-resistente, alguns isolados de enterococos (3.ª causa mais comum de endocardite infecciosa) não respondem à terapêutica de combinação de penicilina com um aminoglicosídeo. Mais preocupante é a resistência, em meio hospitalar, de *E. faecium* à vancomicina e à ampicilina e, mesmo, aos novos antibióticos disponíveis. Dos novos agentes disponíveis (linezolida, tigeciclina e daptomicina), nenhum demonstrou maior eficácia do que a vancomicina para *S. aureus* meticilina-resistente. Para estes novos antibióticos, as resistências que começam a emergir, a toxicidade e os níveis séricos inadequados limitam a sua utilização quer nas infecções graves por *S. aureus*, quer nas causadas por *E. faecium*.

Quanto às infecções nosocomiais por bactérias Gram-negativo multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp

e *Escherichia coli*) a situação é, ainda, mais grave, dado que não se dispõe de novos antibióticos, nem mesmo de antibióticos em fase clínica adiantada de investigação. Na comunidade, mais recentemente, foram identificadas infecções urinárias, por estirpes de *E. coli* resistente ao cotrimoxazol e às fluoroquinolonas, que produzem β-lactamases de espectro expandido, com capacidade de destruírem todas as cefalosporinas. Os carbapenemes têm-se revelado eficazes no tratamento de infecções nosocomiais por bactérias Gram-negativo, no entanto algumas estirpes têm desenvolvido resistência a esta classe de antibióticos, por diversos mecanismos (produção de carbapenemases, modificação da permeabilidade da parede bacteriana e bombas de efluxo), que, por sua vez, interferem com a acção de quase todas as outras classes de antibióticos. Dado que os genes responsáveis pela produção destas β-lactamases (carbapenemases) são transferíveis, o risco de disseminação da multirresistência a todas as bactérias Gram-negativo é eminente.

A única alternativa válida para tratamento das infecções por bactérias Gram-negativo é o recurso às polimixinas, isoladamente ou em combinação com a rifampicina. No entanto, a toxicidade, principalmente renal, é limitativa da sua utilização e, por outro lado, estão já descritos alguns casos de resistência.

Assim, face a estas superbactérias, para as quais não se dispõe de novos antibióticos, há como que um retorno à era pré-antibiótica, reforçando assim, a necessidade de maior empenho nas medidas de isolamento, de assepsia e de lavagem das mãos, por forma a reduzir o risco das infecções nosocomiais, na luta contra esta ameaça global de consequências imprevisíveis.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico

Urinary infections in community: multicenter study

/ A. Narciso / A. Eusébio / F. Fonseca / A. Duarte

iMed.UL, Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

Correspondência:
Aida Duarte
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Av. Prof. Gama Pinto
1649-003 Lisboa, Portugal
Telefone: 217946440
e-mail: aduarte@ff.ul.pt

/ Resumo

As infecções do tracto urinário são das infecções bacterianas mais comuns, na comunidade e no hospital. O objectivo deste estudo foi conhecer a etiologia da infecção urinária na comunidade em Portugal e a susceptibilidade aos antibióticos. Foram analisadas 1020 urinas, provenientes de dez laboratórios de análises clínicas, entre Fevereiro e Março de 2010. O perfil de susceptibilidade aos antibióticos foi obtido por método de difusão em meio Müeller-Hinton. Os genes *fimH*, *ecpA* e *papC* foram detectados por PCR. 87,45% das urinas pertenciam a mulheres. A maioria possuía idades superiores a 50 anos. *Escherichia coli* foi o microrganismo predominantemente isolado (69,71%). A amoxicilina foi o antibiótico com maior número de isolados resistentes (48,92%), seguido do trimetoprim/sulfametoxazole (28,39%) e da ciprofloxacina (18,17%) enquanto a fosfomicina foi o antibiótico com menor número de bactérias resistentes (3,87%). Dos factores de virulência de *E. coli*, *fimH* foi detectado em 79,41% dos isolados, *ecpA* em 82,94% e ambos simultaneamente em 49,41%. A resistência ao trimetoprim/sulfametoxazole e à ciprofloxacina tem aumentado, o que põe em causa o seu uso como terapêutica empírica de primeira linha. A antibioterapia empírica deverá ser baseada no conhecimento da etiologia local, assim como do perfil de susceptibilidade aos antibióticos em bactérias uropatogénicas.

Palavras-chave: Infecção urinária na comunidade, etiologia, susceptibilidade aos antibióticos, virulência

/ Abstract

Urinary tract infections are the most common bacterial infections, in the community and in the hospital. The aim of this study was to know the etiology of community-acquired urinary infection in Portugal and the antibiotic susceptibility of its main agents. A total of 1020 urines from ten community-serving clinical analysis laboratories were examined, between February and March 2010. The antibiotic susceptibility profile was tested through disk-diffusion method. fimH, ecpA and papC genes were detected through PCR. 87,45% of urines came from women. Most patients had over 50 years of age. Escherichia coli was the most

frequent etiological agent (69,71%). Amoxicillin was the antibiotic with the number of resistant isolates (48,92%), followed by trimethoprim/sulfamethoxazol (28,39%) and ciprofloxacin (18,17%), while fosfomycin had the lowest number of resistant bacteria (3,87%). Of the E. coli virulence factors assayed, fimH was detected in 79,41% of the isolates, ecpA in 82,94% and both simultaneously in 49,41%. Antibiotic resistance to trimethoprim/sulfamethoxazol and ciprofloxacin has been increasing, which undermines their use as first-line empirical therapeutic. The choice of adequate empirical antibiotherapy should be based on the knowledge of the local etiology as well as the antibiotic susceptibility profile of uropathogenic bacteria.

Key-words: *Community-acquired urinary infection, etiology antibiotic susceptibility, virulence.*

/ Introdução

As infecções do tracto urinário (ITU) são das infecções bacterianas mais comuns, quer na comunidade quer no hospital. Estas infecções são uma das principais causas de morbilidade, mortalidade e custos associados aos cuidados de saúde[1-3]. A complexidade desta patologia está associada a factores de risco do hospedeiro, nomeadamente anomalias estruturais ou funcionais do tracto genitorinário (tais como cálculos renais, bexiga neurogénica ou presença de cateteres uretrais) ou outras condições subjacentes que tornam subpopulações específicas mais susceptíveis a uma ITU, como grávidas, idosos, com diabetes, com esclerose múltipla ou com um sistema imunitário não competente. Um historial de recorrência de ITU também apresenta um risco para infecções subsequentes. As mulheres são o grupo mais afectado por ITUs adquiridas na comunidade devido à estrutura do seu aparelho genitourinário, principalmente mulheres jovens sexualmente activas, grávidas ou no período pós-menopausa[4, 5].

Escherichia coli é o agente etiológico mais frequentemente associado à ITU, sendo responsável por 70 a 95% dos casos, enquanto *Staphylococcus saprophyticus* é associado a 5-20% das infecções. Outras bactérias do grupo das *Enterobacteriaceae* também são agentes comuns, nomeadamente *Proteus* spp. e *Klebsiella* spp., assim como *Enterococcus* spp. entre as bactérias de Gram positivo[5, 6] A resistência aos antibióticos usados na terapêutica da ITU tem aumentado significativamente nos últimos anos, nomeadamente às quinolonas e ao trimetoprim/sulfametoxazole, diminuindo as opções de tratamento[7, 8].

E. coli tem ainda factores de virulência que lhe conferem uropatogenicidade, o que está relacionado com a elevada frequência deste microrganismo em relação a outros agentes etiológicos. A adesão e invasão do epitélio vesical estão associadas maioritariamente às adesinas fimbriais. Estas são essenciais para o estabelecimento inicial da infecção, permitindo a ascensão do microrganismo às vias urinárias superiores e levando à colonização do tracto urinário. Entre elas estão as fímbrias do tipo 1 (operão *fim*), as do tipo P (operão *pap*) e o pílus ECP (*E. coli* Common Pilus, gene *ecpA*)[9-11].

O estudo das infecções urinárias é importante, de modo a conhecer não só o perfil de susceptibilidade dos microrganismos mais frequentemente ligados a estas patologias, mas também os factores de risco associados à população afectada, permitindo ao clínico prescrever a terapêutica mais adequada.

Este estudo teve como objectivo principal conhecer a etiologia da infecção urinária da comunidade em Portugal e a resistência aos antibióticos dos agentes, e como objectivo secundário relacionar os factores de risco inerentes ao hospedeiro e às bactérias (factores de virulência) que permitem o estabelecimento de uma infecção urinária.

/ Materiais e Métodos

Amostras. Foram analisadas 1020 urinas, provenientes de 10 laboratórios de análises clínicas de prestação de serviços à comunidade em Portugal. As estirpes foram identificadas nos laboratórios de origem e posteriormente enviadas para o Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, entre Fevereiro e Março de 2010.

Susceptibilidade aos antibióticos. O estudo da susceptibilidade aos antibióticos foi efectuado pelo método de difusão em meio Müeller-Hinton, e interpretado de acordo com as normas CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*), com discos de amoxicilina (25µg), amoxicilina/ácido clavulânico (20/10µg), cefuroxima (30µg), ciprofloxacina (5µg), fosfomicina (50µg), nitrofurantoina (300µg) e trimetropim/sulfametoxazole (1,25/23,75µg).

Factores de risco inerentes ao hospedeiro. Foram compilados dados respeitantes à idade e sexo dos pacientes, assim como a factores de risco associados a infecções urinárias, como se estavam algaliados, acamados, grávidas ou possuíam diabetes e ocorrência de infecções urinárias no último ano.

Factores de risco inerentes às bactérias. A pesquisa de adesinas fimbriais foi efectuada em 170 estirpes de *Escherichia coli*. Os genes *fimH*, *ecpA* e *papC* foram detectados através de PCR usando primers e programas específicos e confirmados por sequenciação.

/ Resultados

Etiologia da infecção urinária

Escherichia coli foi o microrganismo predominantemente isolado, representando 64,71% (n=711) do total de infecções. Vários microrganismos da família das *Enterobacteriaceae* foram também identificados, com principal destaque para *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp., assim como bactérias de Gram positivo *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus agalactiae* (Figura1).

Susceptibilidade aos antibióticos

O estudo da susceptibilidade aos antibióticos apenas foi realizado para as bactérias de Gram negativo pois estas representam 91,18% (n=930) do total de isolados. O antibiótico que apresentou maior número de resistências foi a amoxicilina (48,92%, n=455), seguido do trimetoprim/sulfametoxazole (28,39%, n=264) e da ciprofloxacina (18,17%, n=169). Já o antibiótico com maior frequência de isolados susceptíveis foi a fosfomicina (3,87%, n=36) (Figura 2).

Factores de risco inerentes ao hospedeiro

Das 1020 urinas estudadas, 87,45% (n=892) pertenciam a mulheres. As idades dos doentes incluídos no estudo variaram entre os 4 meses e os 99 anos. A maioria possuía idades superiores a 50 anos (64,71%, n=660) e 22,06% (n=225) estavam compreendidos na faixa etária entre os 71 e os 80 anos (Figura 3).

338 (33,14%) doentes tiveram uma ITU ou mais no ano anterior à realização deste estudo. Os factores de risco com maior frequência, além da idade e da ITU prévia foram a presença de diabetes e gravidez (Tabela I).

Factores de risco inerentes às bactérias

Este estudo incidiu na pesquisa dos genes *ecpA* (ECP pilus), *fimH* (adesina das fímbrias de tipo 1) e *papC* (componente do sistema pili pap) em 170 isolados de *E. coli*. Estes isolados foram escolhidos usando o critério da proveniência de mulheres com idades inferiores a 50 anos e sem factores de risco, de modo a poder relacionar os factores inerentes à bactéria sem haver interferência de factores do hospedeiro. Os resultados estão representados na Figura 4 e Tabela 2. É de notar particularmente a presença de *fimH* em 79,41% (n=135) e de *ecpA* em 82,94% (n=141). Em simultâneo, *fimH* e *ecpA* foram detectados em 49,41% (n=84) e *fimH*, *ecpA* e *papC* em 18,24% (n=31). Apenas 5,29% (n=9) de isolados não possui nenhum dos factores estudados.

/ Discussão

O estudo da infecção urinária na comunidade permite conhecer as características dos doentes afectados, que poderão ser diferentes daqueles que adquirem esta infecção no hospital, assim como a etiologia da infecção e o perfil de susceptibilidade aos antibióticos dos agentes causadores, de modo a informar qual a terapêutica empírica adequada.

Quase 90% das urinas incluídas neste estudo eram provenientes de mulheres, facto que é amplamente esperado tendo em conta características anatómicas, sendo a cistite recorrente em mulheres jovens com vida sexual activa, grávidas, ou na pós-menopausa[4,12]. Apesar dos dois primeiros grupos serem bastante afectados, neste estudo a maioria dos doentes tinham idades superiores a 50 anos, com um pico entre os 71 e os 80 anos. Tal pode ser explicado pelo facto de terem sido abrangidos doentes com factores de risco associados, ao contrário de estudos anteriores que efectuámos[13, 14]. Com a idade, surgem patologias associadas, como alterações anatómicas e funcionais do sistema urinário, a alteração da flora vaginal após a menopausa e o défice do sistema imunitário. Outro factor que pode afectar a distribuição etária deste estudo é o facto de não haver recomendação para efectuar cultura de urinas em mulheres jovens e saudáveis com cistites agudas não complicadas,o que desvia a idade dos pacientes incluídos neste estudo.

Dos factores aqui incluídos, a presença de uma ou mais ITU no último ano foi o mais pronunciado. Em indivíduos sem anomalias funcionais ou anatómicas, as infecções urinárias são geralmente auto-limitadas, tendo propensão para a recorrência.

A presença de diabetes foi o segundo factor de risco mais frequente, com 16,08% das urinas pertencendo a indivíduos com esta patologia. É conhecida a associação entre a ITU e a diabetes. Vários factores explicam esta relação, como as elevadas concentrações de glucose na urina que promove o crescimento bacteriano e servem como meio de cultura, a diminuição da capacidade do sistema urinário que incapacita as defesas do hospedeiro ou até danos neurológicos na bexiga que resultam num escoamento disfuncional, com retenção de urina, uma condição propícia ao aparecimento de ITU[15].

Outro factor associado é a algaliação. Os cateteres urinários têm agravantes quando se comparam com os cateteres vasculares: a) a carga microbiana normalmente adjacente ao local de inserção do cateter urinário, permite a entrada de bactérias, mesmo que seja feita uma boa anti-sepsia; b) num modo geral, a permanência no local de inserção é superior aos cateteres vasculares; c) a não existência de um fluxo constante de arrastamento, predispõe para elevados níveis de colonização[16]. Além disso, a colonização é favorecida pelos componentes presentes na urina, que constituem um bom meio de cultura para as bactérias, contrariamente aos constituintes do sangue, que têm uma actividade bactericida. Neste estudo, 22 bactérias eram provenientes de doentes algaliados. Destes 22 doentes, 19 tinham idades superiores a 60 anos. Por outro lado, do total de 22 acamados, 19 tinham idades superiores a 70 anos. Treze doentes estavam simultaneamente algaliados e acamados. Estes resultados podem ser explicados tendo em conta patologias e condições mais frequentemente associadas à idade.

A gravidez, afectando a flora vaginal e a anatomia do sistema urinário, representa

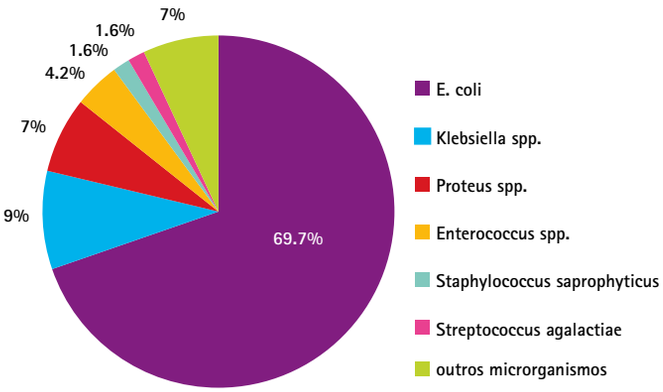


Figura 1 – Percentagem de microrganismos isolados em 1020 urinas analisadas

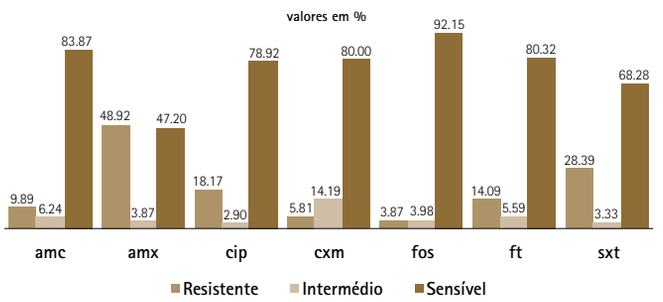


Figura 2 – Percentagem de isolados susceptíveis, com susceptibilidade intermédia e resistentes aos antibióticos estudados. amc – amoxacilina/ácido clavulânico, amx – amoxacilina, cip – ciprofloxacina, cxm – cefuroxima, fos – fosfomicina, ft – nitrofurantoína, sxt – trimetropim/sulfametoxazole

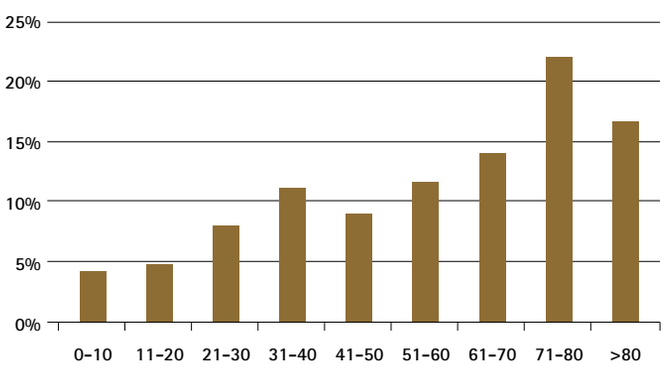


Figura 3 – Distribuição de pacientes incluídos no estudo por grupos etários.

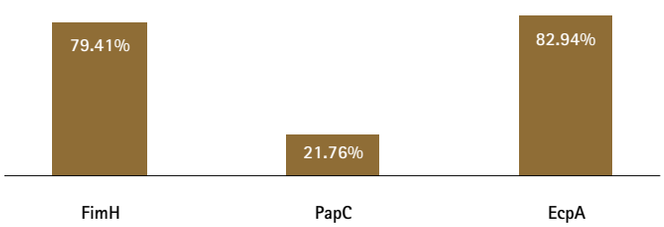


Figura 4 – Percentagem absoluta da presença de cada gene de virulência nos 170 isolados de E. coli estudados.

também um factor de risco à aquisição de ITU. 8% das 1020 urinas eram provenientes de grávidas. No entanto, se considerarmos o número de grávidas tendo em conta o total de mulheres em idade fértil (usando um critério de selecção dos 11 aos 50 anos), esta percentagem aumenta para os 26%.

Escherichia coli é o microrganismo predominante causando 69,71% das infecções, o que está de acordo com a tendência mundial, que aponta para frequências entre 75 e 95%, tanto para infecções complicadas como não complicadas. *Staphylococcus saprophyticus* é habitualmente o segundo agente mais frequente em infecções não complicadas, com taxas de 5 a 20%, sendo associado a infecções em mulheres jovens sexualmente activas[17, 18]. Neste estudo, esta bactéria surgiu em 1,57% das urinas, valor inferior a outras bactérias. Este facto pode ser explicado tendo em conta que as urinas estudadas eram provenientes de pacientes com e sem factores de risco e que mais de 60% tinham idades superiores a 50 anos.

A escolha da antibioterapia adequada para tratar uma infecção urinária adquirida na comunidade deve resultar do conhecimento não só da etiologia local, mas também do perfil de susceptibilidade aos antibióticos, pelo que dados nacionais devem ser conhecidos em vez de serem usados dados de estudos internacionais que podem não reflectir a realidade portuguesa.

A resistência aos antibióticos de primeira linha no tratamento de infecções do tracto urinário tem aumentado nos últimos anos, limitando as escolhas terapêuticas. O aumento da resistência às fluoroquinolonas está associado a uma resistência cruzada a outras classes de antibióticos, nomeadamente β-lactâmicos e a associação trimetoprim/sulfametoxazole. Segundo o *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*[8] a Europa possui taxas de *E. coli* resistentes às fluoroquinolonas entre 6% na Islândia e 52% na Turquia (Portugal com 29%). No entanto, o estudo ECO-SENS[19], que se refere apenas a *E. coli* responsável por infecções urinárias não complicadas, reporta taxas de resistência que variam entre 0 e 14,7% (Portugal com 5,8%). Tendo em conta que *E. coli* é o principal agente responsável por infecções do tracto urinário, quer na comunidade, quer no hospital, e que neste trabalho, a resistência à ciprofloxacina aproximou-se dos 20%, é reforçada a necessidade de reavaliação do uso de fluoroquinolonas no tratamento da ITU. Por outro lado, as guidelines da *European Association of Urology* (EAU)[20], assim como a *Infectious Diseases Society of America* (ISDA) desaconselham o uso empírico de trimetoprim/sulfametoxazole em áreas em que a resistência exceda 20%[7, 21]. A frequência de isolados não susceptíveis superior a 30% obtida põe em causa a utilização deste antibiótico no tratamento empírico de primeira linha de infecções urinárias na comunidade portuguesa.

Uma das alternativas propostas por estas associações, perante o panorama do aumento das resistências ao trimetoprim/sulfametoxazole e à ciprofloxacina (antibióticos previamente considerados de primeira linha no tratamento destas infecções), é a nitrofurantoína. Obteve-se uma taxa de isolados resistentes a este antibiótico perto de 15%, incluindo porém todos os géneros

microbianos encontrados, nomeadamente *Proteus* spp. que é naturalmente resistente a este antibiótico. Se contabilizarmos a resistência apenas nos isolados de *E. coli*, este valor desce para os 3%. No entanto, este antibiótico está associado a menor taxa de cura e mais efeitos secundários que os referidos anteriormente[7].

Quanto à amoxicilina/ácido clavulânico, a sua prescrição deve ser cautelosa pois a resistência a este antimicrobiano tem vindo a aumentar nos últimos anos, e neste estudo, 6,24% dos isolados apresentam susceptibilidade intermédia o que pode indicar uma probabilidade de aumentar o número de bactérias resistentes.

A fosfomicina, comercializada sob a forma de sal de trometamol, pode ser uma alternativa, dado que a taxa de susceptibilidade foi superior a 90%. A resistência a este antibiótico não tem aumentado, mesmo em países onde a prescrição é comum e após vários anos de uso, e não se tem verificado resistência cruzada com outras classes de antibióticos. Estes dados viabilizam a fosfomicina como opção no tratamento empírico de ITUs não complicadas, incluindo as causadas por microrganismos multirresistentes[22-24].

O tratamento com antibióticos leva a uma resolução mais rápida e facilita a eliminação da bacteriúria, mas também aumenta a selecção de estirpes resistentes[3]. O facto de estas bactérias, particularmente *E. coli*, possuírem factores de virulência que lhes permite aderir especificamente ao epitélio urinário, associada à disseminação da resistência aos antibióticos, propicia a recorrência da infecção.

Tendo este conhecimento, foi realizada a pesquisa de alguns factores de virulência num grupo de *E. coli* seleccionado de urinas provenientes de mulheres sem factores de risco com idades inferiores a 50 anos. Este grupo foi escolhido pois a *E. coli* tem fímbrias e adesinas específicas que lhe dão um potencial uropatogénico superior a outros géneros.

No universo de 170 isolados de *E. coli* ao qual foi efectuado o estudo de genes de virulência, *ecpA*, que codifica para o pilus ECP, foi o gene mais encontrado (Figura 4). Este pilus medeia a ligação das estirpes de *E. coli* (quer comensais, quer patogénicas) aos enterócitos[11]. Esta elevada percentagem de isolados positivos está de acordo com o facto de o tracto gastro-intestinal ser uma fonte primária de *E. coli* responsável por ITU, particularmente na comunidade. O pilus ECP pode assim ter um papel essencial na manutenção destas estirpes na mucosa intestinal e no sistema urinário, permitindo o seu reconhecimento como estirpes comensais e, consequentemente, uma evasão ao sistema imunitário do hospedeiro, o que pode explicar a elevada recorrência destas infecções[25].

Em relação às fímbrias, este estudo mostrou um predomínio das fímbrias de tipo 1 (*fimH*). *FimH* adere especificamente ao tecido uroepitelial sendo essencial para a ascensão à bexiga e no estabelecimento inicial da infecção. Este estudo incidiu-se apenas em cistites, pelo que a predominância de *fimH* seria de esperar. Por outro lado, as fímbrias do tipo P estão associadas às pielonefrites, devido à sua especificidade para o parênquima renal[9, 26]. Todavia, é de notar que, dos 37 isolados que codificam as fímbrias de tipo P, 36 têm em simultâneo *fimH* e 31 codificam os três factores de virulência estudados (Tabela 2), o que alerta para, no caso de estas infecções persistirem, poderem originar patologias severas, pois estas estirpes têm não só a capacidade de aderir ao epitélio vesical, mas também de ascender ao parênquima renal, podendo estar na origem de bacterémia, o que em doentes não competentes pode levar ao estado de septicémia.

Por fim, é necessário notar que, apesar da presença de adesinas fimbriais e da resistência aos antibióticos serem ambos importantes na disseminação de estirpes de *E. coli* na comunidade, não parece haver uma relação directa entre os dois factores, não sendo as estirpes mais virulentas as mais resistentes e vice-versa.

TABELA 1 – NÚMERO DE INDIVÍDUOS COM CADA UM DOS FACTORES DE RISCO

Factor de Risco	Nº total de indivíduos (%)
Mulheres Grávidas	82 (8,04)
Diabetes	164 (16,08)
Algaliados	22 (2,16)
Acamados	22 (2,16)
Pelo menos uma ITU no último ano	338 (33,14)

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DE CADA UMA DAS COMBINAÇÕES DE GENES DE FACTORES DE VIRULÊNCIA POSSÍVEIS

Factores de virulência	Nº de bactérias (%)
Só *fimH*	15 (8,82)
Só *ecpA*	25 (14,71)
Só *papC*	0 (0)
fimH + *ecpA*	84 (49,41)
fimH + *papC*	5 (2,95)
ecpA + *papC*	1 (0,59)
fimH + *ecpA* + *papC*	31 (18,24)
Nenhum	9 (5,29)

/ Bibliografia

1. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemother. 2000; 46 Suppl 1: 1-7; discussion 63-5.

2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002; 113 Suppl 1A: 5S-13S.

3. Foxman B. "The epidemiology of urinary tract infection". *Nat Rev Urol.* 2010; 7(12): 653-60.

4. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. "Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women". *J Infect Dis.* 2000; 182(4): 1177-82.

5. Ronald A. "The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens". *Am J Med.* 2002; 113 Suppl 1A: 14S-9S.

6. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents. 2003; 22 Suppl 2: 49-52.

7. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. "Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy". *Clin Infect Dis.* 2004; 39(1): 75-80.

8. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2008 [citado a 20/05/2011]; Disponível em: http://www.rivm.nl/earss/

9. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin Microbiol Rev. 1991; 4(1): 80-128.

10. Wang H, Min G, Glockshuber R, Sun TT, Kong XP. Uropathogenic *E. coli* adhesin-induced host cell receptor conformational changes: implications in transmembrane signaling transduction. J Mol Biol. 2009; 392(2): 352-61.

11. Rendon MA, Saldana Z, Erdem AL, Monteiro-Neto V, Vazquez A, Kaper JB, et al. Commensal and pathogenic *Escherichia coli* use a common pilus adherence factor for epithelial cell colonization. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(25): 10637-42.

12. Chung A, Arianayagam M, Rashid P. Bacterial cystitis in women. Aust Fam Physician. 2010; 39(5): 295-8.

13. Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A. "Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade". Acta Urol. 2008; 25(3): 9-14.

14. Narciso A, Fonseca F, Cerqueira SA, Duarte A. "Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010". Acta Urol. 2011; 28(1): 16-21.

15. Chen SL, Jackson SL, Boyko EJ. Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. J Urol. 2009; 182(6 Suppl): S51-6.

16. Trautner BW, Darouiche RO. "Catheter-associated infections: pathogenesis affects prevention". *Arch Intern Med.* 2004; 164(8): 842-50.

17. Mehnert-Kay SA. "Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections". *Am Fam Physician.* 2005; 72(3): 451-6.

18. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you--*Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis.* 2005; 40(6): 896-8.

19. Kahlmeter G. "An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project". *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(1): 69-76.

20. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2010.

21. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. "International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases". *Clin Infect Dis.* 2011; 52(5): e103-20.

22. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? Int J Antimicrob Agents. 2003; 22 Suppl 2: 79-83.

23. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmoutsou ND, et al. "Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(6): 439-43.

24. Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. "Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin". *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(10): 4508-10.

25. Narciso A, Lito LM, Cristino JM, Duarte A. *Escherichia coli* Uropatogénica: Resistência aos Antibióticos Versus Factores de Virulência. Acta Urol. 2010; 27(2): 11-20.

26. Ruiz J, Simon K, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, Roig G, et al. "Differences in virulence factors among clinical isolates of *Escherichia coli* causing cystitis and pyelonephritis in women and prostatitis in men". *J Clin Microbiol.* 2002; 40(12): 4445-9.

Agradecimentos

O autores agradecem a colaboração prestada pelos Directores Técnicos e/ou colaboradores dos laboratórios participantes neste estudo: Dr. Jorge Queiroz e Dra. Filipa Alegria, Aqualab (Albufeira); Dr. Carlos Marques e Dra. M.ª Inês Stilwell, LaboMarques – Laboratório de Análises Clínicas Lda. (Sintra); Dra. Ana Jacinta Piedade, Dra. Marta Félix e Dra. Maria Beatriz Tomaz Santos, Laboratório de Análises Beatriz Godinho (Leiria); Dr. Fernando Martins Calisto e Dra. Maria Gabriel Barroca, Laboratório de Análises Clínicas Dr. Flaviano Gusmão (Évora); Prof. Dra. Margarida Fanha e Dra. Teresa Dulce, Laboratório de Análises Clínicas Dra. Margarida Fanha (Lisboa), Dra. Manuela Monteiro, Laboratório de Análises Clínicas Santos Monteiro Unipessoal, Lda. (Lamego); Dr. José Manuel Morais e Dra. Maria Rosário Barros, Laboratório de Patologia Clínica Prof. Ernesto Morais, Lda. (Porto); Dr. Délio Morgado e Dra. Vitória Rodrigues, Laboratório Délio Morgado, Lda. (Setúbal); Dr. Branco Lisboa e Dra. Carla Barreiros, Laboratório Dr. Branco Lisboa (Caldas da Rainha); Dr. Armindo Gonçalves e Dra. Manuela Cascalheira, Laclibe – Análises Clínicas de Beja (Beja).

Os autores agradecem também a Zambon – Produtos Farmacêuticos Lda. pelo financiamento.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Evolução da infecção por VIH na população portuguesa:
estudo epidemiológico de uma coorte do Hospital de Matosinhos

Evolution of HIV infection in the portuguese population:
epidemiological study of a Matosinhos Hospital cohort

/ C. Gonçalves[1] / R. Correia de Abreu[2]

[1] Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
[2] Serviço de Infecciologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE

iMed.UL, Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

Correspondência:
Ricardo Correia de Abreu
Serviço de Infecciologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos
Rua Dr. Eduardo Torres
4464-513 Senhora da Hora
Fax.: 22 9391275
e-mails: [1]cej.amg@gmail.com
[2]correia.abreu@ulsm.min-saude.pt

/ Resumo

Introdução: Portugal tem uma alta prevalência de VIH, sendo o diagnóstico tardio uma realidade preocupante.

Objectivo: Descrever a evolução das características de doentes infectados por VIH, o diagnóstico tardio e factores de risco associados.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional e não controlado de doentes avaliados no Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos devido a infecção por VIH, entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Outubro de 2010.

Resultados: Na população em estudo, constatou-se, ao longo do tempo de análise, aumento da transmissão da infecção por via sexual e diminuição nos utilizadores de drogas injectáveis (p<0.001). Aumentaram também os diagnósticos nos indivíduos com mais de 40 anos (p<0.001). Diagnosticaram-se 296 doentes (65%) com critérios de diagnóstico tardio. Os factores de risco associados ao diagnóstico tardio foram: género masculino (OR=2.18, IC 95%, 1.64-3.74, p=0.001), idade superior a 40 anos nos homens (OR=2.12, IC 95%, 1.10-4.07, p=0.025) e diagnóstico intra-hospitalar (OR=3.62, IC 95%, 2.26-5.79, p<0.001).

Conclusões: Nesta coorte, a transmissão sexual do VIH tem vindo a aumentar, contrariamente à do uso de drogas injectáveis. O número elevado de diagnósticos tardios é um problema, principalmente entre homens idosos. É urgente aumentar esforços no sentido do diagnóstico mais precoce da infecção.

Palavras-chave: VIH, diagnóstico tardio, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

/ Abstract

Introduction: *Portugal has a high prevalence of HIV, and the late diagnosis is a troubling reality.*

Purpose: *To describe the evolution of the characteristics of HIV positive patients, late diagnosis and associated risk factors.*

Methods: *Retrospective, observational and not controlled patients evaluated in the Department of Infectious Diseases, Matosinhos Hospital, for HIV infection between January 2000 and October 2010. Delayed diagnosis was defined as presentation for care with a CD4 below 350 cells/µl or with an AIDS-defining event, regardless of the CD4 cell count.*

Results: *In this cohort, throughout the analysis time, increased transmission of infection through sexual intercourse and decreased among injecting drug users (p<0.001) were observed. The increased diagnoses in individuals over 40 years (p<0.001) was also observed. 296 patients were diagnosed (65%) with features of delayed diagnosis. Risk factors associated with delayed diagnosis were: male gender (OR = 2.18, 95% CI, 1.64-3.74, p = 0.001), age over 40 years in men (OR = 2.12, 95% CI, 1:10 to 4:07, p = 0.025) and diagnosis during hospitalization (OR = 3.62, 95% CI, 2.26-5.79, p<0.001).*

Conclusions: *Sexual transmission of HIV is increasing, against the injecting drug use. The high number of delayed diagnosis is a problem, especially among older men. It is urgent to increase efforts for the early diagnosis of infection.*

Palavras-chave: *VIH, diagnóstico tardio, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.*

/ Introdução

Em Portugal, actualmente, estima-se uma das mais altas incidências da infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) da Europa ocidental e central [1,2].

Em 2007, a prevalência estimada nos adultos era de 0.5%, apesar de estarem apenas notificados 34 000 casos[1, 2].

A incidência do VIH nas mulheres tem permanecido relativamente estável desde o início dos anos 90, situando-se em 31 % dos novos diagnósticos na Europa[1, 2].

O diagnóstico da infecção por categoria de risco, até 2007 em Portugal, situava-se nos 10% para os homens que têm sexo com outros homens (HSH), 42% entre os utilizadores de drogas injectáveis (UDI), 45% para o risco heterossexual e 3% para outros riscos[3].

Na última década, a evidência indica que o VIH entre HSH tem aumentado, enquanto a taxa de novas infecções entre UDI parece estar a diminuir[1, 2].

Com a introdução da terapia anti-retrovírica altamente eficaz (TARc), em 1996, a mortalidade por VIH diminuiu de forma drástica nos países desenvolvidos[4, 5].

Alcançar novos progressos na diminuição da mortalidade relacionada com o VIH significa obter um maior sucesso no diagnóstico atempado da infecção, uma vez que os números de diagnósticos tardios continuam a ser altos. Na Europa, a percentagem de pessoas com infecção por VIH que são diagnosticadas tardiamente varia de 18 a 43 %[6, 7].

O diagnóstico tardio no decurso da infecção significa mais imunodepressão e maior probabilidade de apresentação dos doentes com infecções oportunistas, para além de acarretar uma diminuição da esperança média de vida[8, 9, 10]. A detecção precoce traduz-se também por uma diminuição da transmissão, tanto pela adopção de medidas preventivas[7], como por uma diminuição da carga viral fruto da terapêutica[11].

Dado que o sucesso dos esforços de prevenção e tratamento depende da identificação precisa e completa das populações em situação de risco, o objectivo deste estudo é descrever a epidemiologia do VIH na população de doentes do hospital de Matosinhos, conhecer os números do diagnóstico tardio e factores de risco associados.

/ Métodos

Amostra

Estudo retrospectivo, observacional e não controlado, que incluiu doentes avaliados pelo Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos, a quem foi diagnosticado infecção por VIH entre Janeiro de 2000 a Outubro de 2010, com idade superior a 16 anos. Foram introduzidos, de modo aleatório, 650 doentes com estas características numa base de dados, registada na Comissão Nacional de Protecção de Dados e patenteada. Os critérios de exclusão, do estudo, foram: seguimento anterior pelo VIH noutros hospitais (5, 0.7%), abandono da consulta no período de 6 meses após o diagnóstico (39, 6%), aqueles cuja data do diagnóstico da infecção se verificou indeterminada (12, 1.8%) e quando não foi possível aceder à primeira contagem das células CD4+ (149, 22.9%), o que totalizou 205 (31.5%) doentes excluídos.

Foram extraídos para a análise os seguintes dados: género, data de nascimento, estado civil, a fonte de referenciação dos doentes,

QUADRO I – DISTRIBUIÇÃO DOS 445 DOENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO PELO ANO DE DIAGNÓSTICO DO VIH

Ano do teste	Frequência (%)
2000	35 (7.9%))
2001	19 (4.3%)
2002	45 (10.1%)
2003	30 (6.7%)
2004	43 (9.7%)
2005	35 (7.9%)
2006	54 (12.1%)
2007	58 (13%)
2008	54 (12.1%)
2009	46 (10.3%)
2010 (Outubro)	26 (5.8%)
Total	445 (100%)



a data do diagnóstico da infecção por VIH, a via de transmissão, a contagem dos CD4+ à data do diagnóstico da infecção por VIH, a data do diagnóstico de SIDA e a respectiva condição definidora de SIDA, a serologia do anticorpo anti-Vírus da hepatite C (VHC), a data de óbito (caso se aplicasse).

Análise Estatística

Avaliou-se a evolução das características dos doentes ao longo do tempo de estudo e o diagnóstico tardio nesta amostra. O diagnóstico tardio foi definido como uma contagem de linfócitos T $CD4^+ < 350$ céls./ml ou quando o doente se apresentava no momento do diagnóstico com uma doença definidora de SIDA (até 1 mês após o diagnóstico da infecção por VIH), independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$[12].

Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-Quadrado e para variáveis contínuas o teste de Mann-Whitney ou o Kruskal-Wallis. Em algumas análises, a idade foi categorizada em inferior a 30, entre 30-45 e superior a 45 anos. Fez-se uma regressão logística multivariada para variáveis preditivas de diagnóstico tardio definidas *à priori* e incluíram o género, a idade, o modo de transmissão e o diagnóstico em regime hospitalar.

O nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 0.05.

Os dados foram analisados com recurso ao *software* estatístico PASW statistics, versão 18.

/ Resultados

Extraiu-se os dados de 445 doentes que preenchiam os critérios de inclusão.

A distribuição dos doentes diagnosticados ao longo dos anos mostra que 212 (48%) o foram entre 2006 e 2009 (Quadro I). Registou-se um maior número de casos de infecção em homens (67%). No momento do diagnóstico, a idade média dos doentes era 41 anos (16-88 anos), 47% eram casados, e a via sexual foi o modo de transmissão em 75% dos casos. O diagnóstico em regime intra-hospitalar ocorreu em 180 (40%) dos doentes.

As características dos doentes estão sumarizadas no quadro II.

Dos 138 doentes (31%) que tiveram anti-VHC positivo, 70% eram UDI. Aliás, apenas 7% dos UDI tinham este anticorpo negativo.

QUADRO II – CARACTERÍSTICAS DOS 445 DOENTES AQUANDO DO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR VIH INCLUÍDOS NO ESTUDO

Características	Frequência (%) ou Média ± DP
Feminino	148 (33.3%)
Grupo etário	
Idade ≤ 30 anos	123 (27.6%)
Idade entre 31 e 40 anos	124 (27.9%)
Idade > 40 anos	198 (44.5%)
Estado civil	
Solteiro	207 (46.5%)
Casado	177 (39.8%)
Divorciado	38 (8.5%)
Viúvo	23 (5.2%)
Transmissão da infecção	
HSH	31 (7.0%)
Heterossexual	243 (54.6 %)
Conjuge (heterossexual)	54 (12.1%)
Bissexual	9 (2.0 %)
Utilizador droga injectável	105 (23.6 %)
Não admitidos riscos	3 (0.7 %)
Proveniência	
Centro de Saúde Local	113 (25.4%)
Exterior (CAD, IPS, centros de saúde)	138 (31.0 %)
CAT	14 (3.1 %)
Consulta Interna HM	43 (9.7%)
Internamento HM	108 (24.3%)
Urgência HM	29 (6.5 %)
Linfócitos T CD4+ < 350 cél/ml	288 (64.7%)
Condição definidora de SIDA	111 (24.8%)
Anticorpo anti-VHC positivo	138 (31%)

HSM – Homens que tem sexo com outros homens, CAD – Centro de autodiagnóstico, IPS – Instituto português de sangue, CAT – Centro de atendimento a toxicodependentes

HM – Hospital de Matosinhos, VHC - Vírus da Hepatite C

O predomínio de casos no género masculino foi constante ao longo do tempo avaliado (p=0.64).

Em relação à idade, houve uma variação no decorrer do tempo de estudo (p=0.009). Em 2000, 37% dos doentes tinham menos que 30 anos e 34% mais que 45 anos, já no último ano de análise, eram 23% e 65%, respectivamente. Esta tendência manteve-se ao longo dos anos de estudo.

A via de transmissão com maior expressão nos doentes estudados foi a heterossexual (51% em 2000-2002, 67 % em 2009-2010). A transmissão entre HSH aumentou de 4% em 2000-2002 para 8% em 2009-2010 e houve uma diminuição entre os UDI de 44% para 17%, no mesmo período de tempo, sendo essa diferença estatisticamente significativa (p<0.001).

A idade de diagnóstico foi superior nos que adquiriram a infecção por via sexual (53% contra 19% nos UDI para idades superiores a 40 anos) (p<0.001).

A percentagem de diagnósticos efectuados em regime intra-hospitalar não tem sofrido variação significativa ao longo dos anos de estudo (p=0.36).

A apresentação tardia a cuidados de saúde foi definida pela contagem de CD4+ < 350 céls./ml (288 doentes, 65%) ou por doença definidora de SIDA (111 doentes, 25%) até 1 mês depois do diagnóstico VIH. Dos 111 doentes com SIDA à apresentação, apenas 8 (7%) tinham $CD4^+ \geq 350$ céls./ml. Assim, 296 doentes (67%) tiveram um diagnóstico tardio.

A mediana da contagem de linfócitos T $CD4^+$ no momento do diagnóstico foi de 231 céls./ml (1 céls./ml - 1474 céls/ml, desvio padrão de 261 céls./ml). A diferença média em dias entre o diagnóstico da infecção por VIH e a contagem de linfócitos T $CD4^+$ situou-se nos 37 dias, não tendo ultrapassado os 174 dias (6 meses).

A percentagem de diagnósticos tardios manteve-se estável ao longo dos anos (p=0.554).

A maioria dos doentes diagnosticados tardiamente foi homem (74%), com idade superior a 40 anos (49%) e heterossexual (53%), sendo que um terço dos diagnósticos (33%) foi realizado durante o internamento.

As mulheres foram diagnosticadas numa fase precoce em 47% contra apenas 27% dos homens (p<0.001). Igualmente, a mediana da contagem de células CD4+ foi superior nas mulheres – 338 céls./ml (180 céls./ml para o género masculino).

O aumento da idade esteve associada a um risco maior de apresentação tardia (p=0.008). Contudo, quando analisado por género, este aumento de risco com o avançar da idade não se verifica nas mulheres (p=0.75). Já nos homens, esta associação ganha mais força (p<0.001).

Podem-se tirar conclusões idênticas com a análise por regressão logística (quadro III).

QUADRO III – REGRESSÃO LOGÍSTICA BIVARIADA*

	Diagnóstico tardio em Homens		Diagnóstico tardio em Mulheres	
Característica	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**
Idade (31-40 anos)	1.01 (0.51-2.00)	0.99	1.008 (0.45-2.24)	0.98
Idade (> 40 anos)	2.12 (1.10-4.07)	0.027	0.907 (0.42-1.94)	0.80

* Variável idade (categorizda em 3 grupos etários - < 30 anos (referência), 31-40 anos, > 40 anos) associada ao diagnóstico tardio (Linfócitos T CD4+ < 350 céls./ml ou apresentação com condição definidora de Sida) em 297 doentes homens e 148 doentes mulheres diagnosticados para o VIH e referenciados ao Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos, incluídos no estudo.

QUADRO IV – REGRESSÃO LOGÍSTICA BIVARIÁVEL E MULTIVARIÁVEL*

	Análise bivariada		Análise multivariada	
Característica	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**
Idade (> 40 anos)	1.81 (1.12-2.92)	0.015	1.49 (0.58-1.73)	0.14
Masculino	2.48 (1.64-3.74)	< 0.001	2.18 (1.38-3.44)	0.001
UDI†	1.29 (0.80-2.07)	0.30	1.45 (0.84-2.50)	0.18
Diagnóstico intra-hospitalar ††	3.66 (2.32-5.75)	< 0.001	3.62 (2.26-5.79)	< 0.001

* Variáveis associadas com o diagnóstico tardio (Linfócitos T CD4+ < 350 céls./ml ou apresentação com condição definidora de Sida) em 445 doentes diagnosticados para o VIH e referenciados ao Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos, incluídos no estudo.
†Utilizador de droga injectável
††Inclui o internamento, a urgência e as consultas do Hospital de Matosinhos

QUADRO V – FREQUÊNCIA DAS CONDIÇÕES DEFINIDORAS DE SIDA NOS 177 DOENTES DA AMOSTRA QUE DESENVOLVERAM SIDA

Doença definidora de SIDA	**Frequência (%)**
Infecção por *M. tuberculosis*	55 (31.1%)
Pneumonia por *P. jiroveci*	35 (19.8%)
Infecção por *T. gondii*	16 (9.0%)
Infecção por *C. neoformans*	15 (8.5%)
Infecção por *Candida spp.*	12 (6.8%)
Infecção por *Citomegalovírus*	6 (3.4%
Sarcoma de Kaposi	6 (3.4%)
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva	4 (2.3%)
Doenças neoplásicas linfoproliferativas	14 (7.9%)
Outras	14 (7.9%)
Total	177 (100%)

A variável idade deixa de ser estatisticamente significativa como factor de risco para o diagnóstico tardio quando se analisam todos os factores de risco (quadro IV).

Relativamente à via de transmissão, em 3 diagnósticos tardios o risco foi imperceptível. Nos restantes modos de transmissão (heterossexual, HSH, bissexual, utilização de drogas injectáveis), a percentagem de diagnósticos tardios rondaram os 65-70%. Nos casos de transmissão pelo conjugue os diagnósticos tardios desceram para 54%. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0.30).

Como previsível, o diagnóstico intra--hospitalar associou-se a um maior risco de diagnóstico tardio (p<0.001), sendo o factor de risco com maior significado estatístico na regressão logística multivariada efectuada (quadro IV).

Para além dos 111 (25%) doentes que se apresentaram com SIDA, mais 66 (15%) desenvolveram uma doença definidora de SIDA (18 (4%) em 30-90 dias, 19 (4%) em 90-365, e 29 (7%) após 1 ano de diagnóstico).

As doenças oportunistas mais comummente associadas ao diagnóstico da infecção por VIH foram a infecção por *Pneumocystis jiroveci* (28 casos; 25%) e por *Mycobacterium tuberculosis* (33 casos; 29%). Desta última, 21 casos por atingimento pulmonar e 7 de infecção disseminada. No quadro V, estão registados as condições definidoras de SIDA dos 177 doentes (40%).

Nos doentes com diagnóstico tardio registaram-se 52 óbitos (17% dos 296 doentes com diagnóstico tardio). A variação entre a data do diagnóstico VIH e a data do óbito foi de 2 dias até 3571 dias (aproximadamente 10 anos) (mediana de 220 dias ± 908 dias). De salientar mais 11 óbitos em doentes sem critérios de diagnóstico tardio (7.3% dos 149). Os doentes que faleceram tinham uma mediana de 47 anos (25-88, ± 14 anos). A diferença do número de óbitos entre os doentes com critérios de diagnóstico tardio e sem critérios foi estatisticamente significativa (p=0.004).

/ Discussão

Segundo a UNAIDS, Portugal tem uma das mais altas taxas de incidência da infecção por VIH da Europa Central e Ocidental (217 por milhão).

Nesta amostra, o diagnóstico da infecção por VIH em mulheres manteve-se constante (aproximadamente os 33%) ao longo do tempo da análise, o que se aproxima da realidade europeia, que se situa em 31%[1]. O número de diagnósticos tem aumentado em idades mais avançadas (> 40 anos), o que pode estar associado ao aumento da transmissão por via sexual e diminuição nos UDI.

O número de casos de infecção entre HSH aumentou 4%, tal como a transmissão heterossexual que aumentou 20%. Houve uma diminuição de 30% entre os UDI durante o tempo de análise, tendência verificada também na Europa Ocidental. De notar, a existência de um número inferior de doentes homens a reportar terem relações homossexuais como modo de aquisição em comparação com os valores obtidos noutros estudos[1, 2]. Isto poderá dever-se a razões culturais, ao pudor de afirmação da homossexualidade.

O diagnóstico tardio da infecção por VIH situou-se nos 67%, número que se manteve estável ao longo do tempo de análise. Esta estimativa é muito alta, em comparação com outro estudo efectuado em Portugal[13] ou em outros países europeus[7, 14]. As estimativas do diagnóstico tardio na Europa rondam os 15-30%[7].

Estas diferenças são devidas, em parte, às diferenças de critérios na definição do diagnóstico tardio. Mesmo assim, este número é preocupante.

Os factores de risco para atraso do diagnóstico foram o género masculino, o grupo etário superior a 40 anos nos homens e o diagnóstica intra-hospitalar. Interessante notar que nas mulheres a idade não constitui um factor de risco, o que poderá dever-se ao despiste generalizado da infecção por VIH durante a gravidez, podendo ser a razão, igualmente, da mais baixa taxa de diagnósticos tardios no género feminino.

Relativamente à via de transmissão, nenhuma apresentou associação significativa com o diagnóstico tardio, sendo que a transmissão por via sexual pelo cônjuge foi a que apresentou números mais baixos, o que se poderá explicar pelo alerta da situação.

Interligado com os números de diagnósticos tardios está a elevada percentagem de diagnósticos (40%) realizados em regime hospitalar (internamento, urgência ou em consultas hospitalares), que, previsivelmente, está associado ao diagnóstico tardio. Dados estes números, podemos apontar que o rastreio em Portugal parece não estar a ser eficaz.

Outros factores de risco apontados noutros estudos são as minorias étnicas, os emigrantes e a baixa literacia[14]. Estes factores devem ser alvo em estudos posteriores, para melhor entendermos e lutarmos contra o atraso do diagnóstico nos doentes infectados.

Os óbitos registados no estudo foram claramente superiores nos doentes diagnosticados tardiamente, o que mostra aquilo já observado noutros estudos, que o diagnóstico tardio está associado a um aumento da taxa de mortalidade, principalmente, no momento da apresentação[1,2,7].

A condição definidora de SIDA mais vezes diagnosticada foi a infecção por *M. tuberculosis*, o que reflecte a alta percentagem de tuberculose existente em Portugal, especialmente no Norte (33.7/100000 habitantes)[15].

Como este estudo não teve uma amostra randomizada e limitou-se a uma área geográfica do Norte do país, estes resultados não podem ser extrapolados para outra realidade médica ou para outras regiões do país. Contudo, estes resultados são consistentes com a maioria das estimativas recentemente reportadas[2].

Estes achados suportam a noção que o diagnóstico tardio da infecção por VIH é um problema significativo, particularmente entre homens com mais idade. O número de diagnósticos tardios reflecte a necessidade de implementação de novas medidas para alertar a população para as vantagens dum diagnóstico atempado e para os médicos estarem também alertas para este problema. De realçar que o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reviu as normas de rastreio, aconselhando actualmente um rastreio "oportunista" nas instituições de saúde para combater os números de atraso do diagnóstico e os doentes infectados com VIH poderem ter acesso a tratamento em tempo útil e todas as outras vantagens inerentes a um diagnóstico atempado da sua infecção[16].

/ Bibliografia

1. Van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC. "HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007". Euro Surveill 2008;13(50).

2. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. (2009) Geneva, UNAIDS.

3. Wiessing L., Giraudon I. "HIV in Portugal – the epidemic among injecting drug users". *Arq Med* 2009;23:61-2.

4. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1998;338:853-860.

5. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A., et al. "Decline in the AIDS and death rates in the EUROSIDA study: an observational study". *Lancet*. 2003;362:22-29.

6. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. "Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing". *J Acquir Immune Defic Syndr* (2007);46:53-8

7. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ: "Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges". *AIDS Care* 2009,21:284-93.

8. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, et al. "Late presenters in the era of HAART: uptake of and responses to antiretroviral therapy". *AIDS 2004*;18:2145-51.

9. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. "Prognosis of HIV-1 infected patients starting haart. A collaborative analysis of prospective studies". *Lancet*, 2002;360:119-29.

10. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Moller A, et al. "Low mortality in HIV-infected patients starting HAART. A comparison with general population". *AIDS 2004*,18:89-97.

11. Donnel D., Baeten JM, Kiarie J., Thomas KK, Stevens W, Cohen C., et al. "Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis". *Lancet 2010;375* (9371):2092-2098.

12. Antironi A., Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. "Late presentation of HIV infection: a consensus definition. HIV med (2011);12:61-4

13. Miranda AC. As implicações do diagnóstico tardio". *Arq Med* 2009;23:66-7.

14. Vegas PS, San Miguel LG, Murillo AM, Miró JM, Viciana P, Tural C., et al. "Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to haart and impact and mortality".

15. DGS. Tuberculose: Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose, Março de 2010. (disponível em: http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf)

16. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant woman in health-care settings. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55:1-17.

RPDI
Janeiro > Abril 2012 / Vol. 8 > N.º 1

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Sarampo de importação origina cluster nosocomial

Imported measles originate nosocomial cluster

/ E. Ramos[1] / J. Pereira de Almeida[2] / C. Valente[3] / P. Palminha[4]/ N. Malaba[1] / J. Cortez[1] / L. Trindade[3] / A. Figueiredo[5] / A. Vieira[6]

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia do Hospital Geral do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
[2] Assistente Graduado de Saúde Pública da USP do ACES Baixo Mondego
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia do Hospital Geral do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
[4] Assistente Principal de Saúde do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
[5] Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Hospital Geral do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
[6] Chefe de Serviço de Infecciologia do Hospital Geral do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Correspondência:
Evelise Ramos
Rua António Jardim, nº 296, 1º Esq.
3000-030 Coimbra
Telemóvel: 96 4711004
e-mail: ramosevelise@hotmail.com

/ Resumo

Este trabalho tem como principal objectivo o de realçar a necessidade de inclusão do sarampo no diagnóstico diferencial de exantema febril, principalmente em pacientes com história de viagem recente para zonas endémicas ou onde se verifiquem surtos. É feita análise descritiva dos casos de sarampo ocorridos no Centro Hospitalar de Coimbra em Julho de 2010 e uma revisão bibliográfica de sarampo nosocomial entre 1981 até 2011. Os quatro casos de sarampo ocorreram em indivíduos jovens, não vacinados e sem antecedentes de sarampo. A investigação epidemiológica concluiu tratar-se de transmissão nosocomial após importação de um caso de sarampo. A implementação de medidas de controlo da infecção é essencial para redução da transmissão nosocomial, ocupacional e comunitária.

Palavras-chave: sarampo de importação, sarampo nosocomial, medidas de controlo da infecção.

/ Abstract

This work has as main objective to highlight the need for inclusion of measles in the differential diagnosis of febrile rash, especially in patients with recent travel to endemic areas or where outbreaks occur. A bibliographic review of nosocomial measles from 1981 until 2011 and a descriptive analysis of measles cases that occurred in Coimbra Hospital Center in July 2010 are made. The four cases of measles occurred in young, unvaccinated and without a history of measles. Epidemiological research concluded that it was a nosocomial transmission after an imported measles case. The implementation of infection control measures is essential to reduce nosocomial, occupational and communitarian transmission of measles.

Palavras-chave: *measles import, nosocomial measles, infection control measures.*

/ Introdução

Em 2010, foram reportados na Europa um total de 30.367 casos de sarampo, 217 (3,2%) dos quais foram casos importados. Destes, 154 (71%) foram importados de outro país europeu, 32 (15%) de África, 26 (12%) da Ásia, 2 do Oriente Médio, 2 do Norte da América e 1 da Austrália. A maioria ocorreu após viagem para países onde existem surtos documentados ou onde a transmissão endémica do vírus do sarampo ainda ocorre. Setenta e três por cento dos casos, ocorreram em indivíduos não vacinados, em 14% o estado vacinal era desconhecido e 10% tinha recebido apenas uma dose; apenas 2% dos indivíduos tinha recebido mais do que uma dose da vacina contra o sarampo[1].

Em Portugal, em 2010, a incidência foi de 0,05 por 100.000 habitantes. Estes casos estiveram relacionados com casos importados e ocorreram em indivíduos não vacinados[1].

O aumento da cobertura vacinal foi responsável pela diminuição da incidência de sarampo em Portugal, tendo o último caso autóctone ocorrido em 2002. Segundo o Inquérito Serológico Nacional de 2002, 95% dos cidadãos portugueses apresentaram imunidade contra o sarampo, sendo esta compatível com taxas de cobertura vacinal entre 95 e 98%. Apesar disso continuam a existir assimetrias regionais, distritais e locais, sendo provável a existência de bolsas de indivíduos susceptíveis mesmo em áreas geográficas com cobertura vacinal global elevada[2]. Este facto, em conjunto com a introdução de casos importados e/ou a modificação da epidemiologia da doença, torna possível a ocorrência de surtos.

Os profissionais de saúde (P.S.), devido ao contacto com os casos de sarampo, são um grupo de risco importante para aquisição e disseminação da doença.

Em Julho de 2010, foram diagnosticados quatro casos de sarampo no Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), em Coimbra, Portugal. Nenhum dos indivíduos estava vacinado contra o sarampo. A procura de cuidados médicos por parte de um viajante regressado do continente africano expôs ao vírus do sarampo, outros doentes e profissionais de saúde. Os autores apresentam estes casos pela raridade do sarampo numa sociedade com elevada cobertura vacinal e pela inexistência de outros surtos nosocomiais após importação, descritos na literatura médica portuguesa. Realça-se a necessidade de implementação de medidas de controlo da infecção, essenciais para a redução da transmissão nosocomial, ocupacional e comunitária.

/ Material e Métodos

Este trabalho descreve três casos de transmissão nosocomial de sarampo em profissionais de saúde após contacto com viajante regressado internado no Departamento de Medicina. O estudo dos casos e dos contactos não imunes foram feitos de acordo com as directrizes da Direcção Geral de Saúde[3]. Clinicamente um caso suspeito é definido como sendo um indivíduo com febre e exantema maculo-papular e, pelo menos, uma das seguintes manifestações: tosse, rinite e conjuntivite. Um caso confirmado é um caso clínico, com confirmação laboratorial (isolamento do vírus do sarampo ou detecção do ácido nucleico num produto biológico; detecção, no soro ou na saliva de anticorpos específicos contra o vírus ou do seu antigénio por imunofluorescência directa utilizando anticorpos monoclonais específicos), e ou ligação epidemiológica com outro caso confirmado[3].

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica, consultando as bases de dados da PubMed desde 1981 até 2011, utilizando os seguintes termos: sarampo nosocomial, vacinação e sero-prevalência do sarampo em profissionais de saúde. Esta pesquisa restringiu-se às publicações em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

/ Resultados

Durante o mês de Julho de 2010 foram diagnosticados quatro casos de sarampo no CHC.

Caso 1: Médico de 34 anos, sem antecedentes relevantes, profissional do Departamento Médico do CHC, que a 14 de Julho inicia quadro de febre (38ºC) e mialgias. Ao quarto dia

de doença recorre ao Serviço de Urgência do CHC, apresentando febre, tosse, rinite e conjuntivite bilateral. Analiticamente salientava-se: leucopenia (2900/mm3), neutropenia (1790/mm3), linfopenia (530/mm3) e PCR 1,8 mg/dl. A radiografia do tórax não mostrava alterações pleuro-parenquimatosas. Teve alta medicado empiricamente com levofloxacina 500 mg per os de 24/24 horas, com o diagnóstico de pneumonia por germens atípicos. No dia seguinte surge um exantema maculo-papular na face e por manter febre é internado a 20 de Julho (6.º dia de doença) no Departamento de Medicina.

À admissão salientava-se febre (38,8ºC), desidratação cutâneo-mucosa moderada, hiperemia conjuntival bilateral, rinorreia mucosa abundante, enantema a nível da mucosa oral, exantema maculo-papular na face e tronco e adenomegálias cervicais. Sem alterações na auscultação cardíaca e pulmonar. Abdómen depressível, com hepatomegalia 2 cm abaixo do rebordo costal, ligeiramente doloroso à palpação profunda.

Analiticamente destacava-se linfopenia (320/mm3), VS 47 mm na 1.ª hora, PCR 4.9 mg/dl e elevação dos marcadores de citolise hepática (AST 313 UI/L, ALT 357 UI/L, GGT 210 UI/L). Hemoculturas e uroculturas negativas, assim como os estudos serológicos para hepatite B e C, *Parvovirus B19*, *Toxoplasma*, *Citomegalovirus*, *Herpesvirus*, *Varicella-zoster vírus*, *Ricketsia conorii*, *Leptospira* e *Chlamydia pneumoniae*. O estudo radiológico do tórax não revelava alterações pleuro-parenquimatosas e a ecografia abdominal salientava-se apenas discreta hepatomegalia de contornos regulares e textura homogénea, sem outras alterações.

Iniciou corticóide, anti-histamínico e Doxiciclina 100 mg e.v de 12/12 horas, com melhoria progressiva, estando apirético ao 3.º dia de internamento, resolução do exantema com descamação em "farinha", desaparecimento do enantema e normalização das alterações analíticas. Teve alta ao 6.º dia de internamento, francamente melhor.

Duas semanas após alta documentou-se imunoglobulina M específica para o vírus do sarampo positiva.

Caso 2: Enfermeira do Serviço de Urgência, de 28 anos, grávida de 5 semanas. A doente inicia, a 15 de Julho, um quadro clínico caracterizado por febre (38ºC), lombalgia à esquerda, mialgias, rinite, tosse e odinofagia. É internada a 16 de Julho no Serviço de Obstetrícia por suspeita de pielonefrite aguda. Ao exame objectivo destacava-se apenas febre. Analiticamente, salientava-se VS 54 mm na 1.ª hora, leucopenia (2900/mm3), linfopenia (390/mm3), PCR 6,8 mg/dl, elevação dos marcadores de citolise hepática (AST 94 U/L, ALT 165 U/L, GGT 268 U/L) e da LDH 1103 U/L. Urina tipo II sem alterações. A radiografia do tórax e a ecografia abdominal e renal não apresentavam alterações. Foi medicada empiricamente com Cefoxitina 1000 mg e.v de 8/8 horas, alterada ao 4.º dia para Amoxicilina/Ácido Clavulânico 1200 mg e.v de 8/8 horas, por manter febre e parâmetros inflamatórios elevados. Ao 5.º dia de doença constata-se exantema maculo-papular na face e tronco, interpretado como reacção alérgica ao antibiótico.

Por agravamento do quadro é transferida para o Departamento de Medicina no dia 22 de Julho (6.º dia de doença) com diagnóstico de síndrome febril e exantema. O exame objectivo à admissão revelava febre (38,8ºC) e exantema maculo-papular generalizado, confluente na face e tronco. Os exames laboratoriais revelaram leucopenia, elevação dos marcadores de citolise hepática, serologias negativas para hepatite B e C, Parvovirus B19, *Toxoplasma*, *Citomegalovirus*, *Herpesvirus*, *Epstein Barr*, *Varicella-zoster vírus*, *Rickettsia conorii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* e Sífilis. Hemoculturas e uroculturas negativas.

Com a progressão do exantema, que se tornou generalizado e confluente na face e tronco, foi colocada hipótese de sarampo. Fez medicação sintomática com soros, antipiréticos e analgésicos, com evolução favorável e desaparecimento da febre ao 2.º dia, do exantema ao 3.º dia e normalização progressiva das alterações analíticas. Teve alta ao 4.º dia, francamente melhorada. Duas semanas após alta constatou-se imunoglobulina M específica para o vírus do sarampo positiva. Seis semanas depois verificou-se interrupção espontânea da gravidez.

Caso 3: Enfermeira do Serviço de Urgência, 32 anos, previamente saudável, observada no Serviço de Urgência a 19 de Julho por febre, rinite e conjuntivite com 1 dia de evolução. No exame objectivo apresentava temperatura axilar de 38,8ºC, sem outras alterações. Analiticamente salientava-se leucopenia (3400/mm3), linfopenia (680/mm3), trombocitopenia (141/mm3) e PCR 2,7 mg/dl. Teve alta medicada com Azitromicina 500 mg per os de 24/24 horas. Recorre novamente ao SU ao quarto dia de doença (21 de Julho) por agravamento da febre e aparecimento de exantema maculo-papular inicialmente na face, com progressão rápida para o tronco.

A doente é internada a 22 de Julho para investigação. Na observação constatava-se febre (39,5ºC), hiperemia conjuntival bilateral, enantema branco a nível da mucosa oral e exantema maculo-papular na face e tronco. Os exames laboratoriais revelaram agravamento da leucopenia (leucócitos 2.600/mm3) e elevação das transaminases (AST 99 U/L e ALT 188 U/L) e da LDH 1041 U/L. A radiografia do tórax não mostrava alterações pleuro-parenquimatosas.

Do estudo efectuado para investigação etiológica há a destacar negatividade para vírus da hepatite B e C, *Citomegalovírus*, *Epstein Barr, Herpesvirus*, *Rubéola*, *Parvovírus B19*, *Varicella-zoster vírus*, *Toxoplasmose*, *Rickettsia conorii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella.* As hemoculturas e uroculturas foram negativas.

A hipótese de sarampo foi colocada ao 3.º dia de internamento por apresentar generalização do exantema e melhor definição do enantema. A partir do 4.º dia (8.º dia de doença), e mantendo apenas terapêutica sintomática com soros, antipiréticos e analgésicos, iniciou uma melhoria progressiva, com desaparecimento da febre, do exantema e enantema, bem como normalização progressiva do hemograma e transaminases. Ao 5.º dia de internamento teve alta mantendo apenas tosse ligeira. Duas semanas após alta documentou-se a presença de imunoglobulina M específica para o vírus do sarampo.

QUADRO I – PACIENTES NOTIFICADOS À AUTORIDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA REGIÃO CENTRO COMO SUSPEITOS E CONFIRMADOS PELO LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA INSA, JULHO - AGOSTO, 2010

Caso	Sexo / Idade	Início dos sintomas	Resultados serológicos para vírus do sarampo	Classificação do caso
Índice (viajante)	Homem 49 anos	24 Junho	IgG negativo, IgM positivo (06/07/2010) IgG positivo, IgM positivo (23/08/2010)	Confirmado
Médico	Homem 34 anos	15 Julho	IgG negativo, IgM negativo (18/07/2010) IgG positivo, IgM positivo (06/09/2010)	Confirmado
Enfermeira	Mulher 28 anos	16 Julho	IgG equivoco, IgM negativo (21/07/2010) IgG positivo, IgM positivo (05/08/2010)	Confirmado
Enfermeira	Mulher 32 anos	18 Julho	IgG negativo, IgM positivo (21/07/2010) IgG positivo, IgM positivo (05/08/2010)	Confirmado

Abreviaturas: IgG – Imunoglobulina G específica do vírus do sarampo; IgM – Imunoglobulina M específica do vírus do sarampo.

De acordo com as normas da DGS[3], os três profissionais de saúde preenchiam os critérios clínicos e laboratoriais de sarampo, pelo que foi accionado o sistema de vigilância epidemiológica e iniciou-se a investigação epidemiológica, confirmação laboratorial e notificação à Autoridade de Saúde da Região Centro.

A investigação epidemiológica concluiu tratar-se de transmissão nosocomial após importação de um caso de sarampo (fig. 1). Os P.S. foram infectados por um doente internado (caso índice) no Departamento de Medicina.

Caso índice: Homem de 49 anos, previamente saudável, natural e residente em Portugal, no Concelho de Águeda, com história de viagem recente a África do Sul, tendo permanecido de 13 a 15 de Junho de 2010 em Porto Elisabete. Dez dias após o regresso, inicia um quadro de febre, rinite, tosse produtiva e conjuntivite. Ao terceiro dia de doença, por agravamento da sintomatologia inicial e na presença de um exantema maculo-papular, inicialmente na face, com rápida progressão cefalo-caudal, com envolvimento da palma das mãos e plantas dos pés, é medicado empiricamente com Amoxicilina/Ácido Clavulânico 625 mg per os de 8/8 horas e Azitromicina 500 mg per os de 24/24 horas por suspeita de pneumonia adquirida na comunidade.

Recorre novamente ao SU a 6 de Julho (5.º dia de doença), por agravamento do quadro clínico. Ao exame objectivo, à entrada, apresentava-se febril (39ºC) com hiperemia conjuntival bilateral, rinorreia mucosa, enantema branco a nível da mucosa oral, exantema maculo--papular generalizado, confluente na face e tronco.

Sem alterações na auscultação cardíaca e pulmonar e no exame abdominal. Analiticamente constatava-se leucopenia (leucócitos 2.600/ mm3), PCR 4,7 mg/dl, elevação das transaminases (AST 132 U/L e ALT 129 U/L) e LDH 970 U/L. A radiografia do tórax não mostrava alterações pleuro-parenquimatosas. Oito horas após admissão é transferido para a sala de emergência por agravamento do quadro clínico por pneumonite com insuficiência respiratória hipoxémica. Houve melhoria do quadro com oxigenoterapia suplementar e terapêutica broncodilatadora.

O estudo etiológico foi na altura inconclusivo, apresentando serologias negativas para VIH, hepatite B e C, *Parvovirus B19*, *Toxoplasma*, *Citomegalovirus*, *Herpesvirus*, *Epstein Barr*, *Varicella-zoster vírus*, *Rickettsia conorii, Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, *Salmonella spp*, *Brucella spp* e Sífilis. A pesquisa de *Plasmodium spp*, as hemoculturas e uroculturas forma negativas. Foi submetido a terapêutica de suporte e antibioterapia empírica com Ceftriaxone 1000 mg e.v de 12/12 horas, com melhoria clínica e laboratorial progressiva. Teve alta ao 6.º dia de internamento, claramente melhorado.

No sentido de proceder a confirmação laboratorial, foram enviados produtos biológicos (sangue, exsudado da orofaringe e urina) dos quatro pacientes para o Laboratório Nacional de Referência. Nos quatro casos foi documentada a presença de imunoglobulina M (IgM) específica para o vírus do sarampo e a seroconversão da imunglobulina G (IgG) em dois soros, um colhido na fase aguda e outro na fase convalescente.

O caso índice negava antecedentes de sarampo, não tinha sido vacinado contra sarampo e foi provavelmente infectado durante a visita à África do Sul. O médico de 34 anos de idade não tinha sido vacinado por ter tido uma doença exantemática na infância, que se acreditou ter sido sarampo, e foi infectado entre 06 e 13 de Julho, altura em que teve contacto com o caso índice na enfermaria. As enfermeiras da sala de emergência acreditavam ter o calendário vacinal actualizado, porém não havia registo de vacinação anti-sarampo, tendo sido infectadas no dia 06 de Julho durante a permanência do caso índice na sala de emergência.

Medidas gerais de saúde pública desenvolvidas em resposta ao surto

Foram recebidos na Unidade de Saúde Pública do ACES Baixo Mondego 1, três notificações de casos de sarampo, confirmados laboratorialmente, em profissionais de saúde do CHC. Estas notificações chegaram ao conhecimento da autoridade de saúde cerca de um mês após a suspeita dos diagnósticos. O caso índice foi notificado à Autoridade de Saúde do ACES Baixo Vouga[1], por ser residente no Concelho de Águeda.

Os três casos residentes na área do ACES Baixo Mondego[1] foram sujeitos a inquérito epidemiológico, o que permitiu, entre outros aspectos, como a confirmação de ligações epidemiológicas com o caso índice, identificar os contactos próximos, não sendo qualquer deles susceptível ao sarampo, uns porque tinham o calendário vacinal actualizado, outros porque já tinham tido a doença e um bebé que estava ainda a ser amamentado e, provavelmente, estaria protegido por anticorpos da mãe. Não aconteceram mais casos da doença em outros profissionais de saúde do CHC.

Da pesquisa bibliográfica resultaram 20 trabalhos, 13 de sarampo nosocomial, 5 de estudos de sero-prevalência e 2 de vacinação em profissionais de saúde.

/ Discussão

O sarampo é das infecções virais mais contagiosas e a sua transmissão na comunidade só pode ser evitada através de programas de vacinação eficazes. Trata-se de uma doença provocada por um vírus do género *Morbillivirus* da família dos *Paramyxoviridae*[4]. A taxa de transmissão do sarampo aos indivíduos susceptíveis é superior a 90%, podendo ocorrer por inalação de aerossóis contaminados ou por contacto directo ou indirecto com secreções nasais e orofaríngeas de indivíduos infectados. Esta elevada transmissibilidade foi responsável por vários surtos em Unidades de Saúde[5-17].

Clinicamente a doença cursa com uma fase de latência que dura em média 8-12 dias, seguida de uma fase prodrómica com febre, conjuntivite, rinite e tosse. Entre o terceiro e quinto dia de doença surgem as manchas de Koplik, que são patognomónicas e o exantema maculo-papular[4]. Os quatro doentes descritos neste surto apresentaram febre, tosse, rinite e exantema maculo-papular generalizado. Nos casos 1 e 2, o exantema foi inicialmente interpretado como reacção alérgica aos antibióticos. As manchas de Koplik foram erroneamente interpretadas como sendo candidose orofaríngea no caso índice e no caso 2.

O caso índice apresentava clínica sugestiva com início 10 dias após regresso de uma zona com surtos[18]. Entre Janeiro de 2009 e 30 de Novembro de 2010, um total de 18.363 casos foram notificados às Autoridades de Saúde da África do Sul[18]. Em 2010, dos 217 casos importados diagnosticados na União Europeia, doze foram importados da África do Sul[1]. Apesar de este paciente pertencer à coorte de indivíduos nascidos antes de 1969, altura com elevada incidência da doença, não estava imune para o sarampo[2]. Este facto alerta-nos para a vacinação de todos viajantes susceptíveis que se dirijam a zonas endémicas ou com surtos de sarampo, pois podem dar origem a transmissão secundária com aparecimento de novos casos[6, 12-15].

As complicações mais frequentes do sarampo envolvem o tracto respiratório e o sistema nervoso central, sendo a pneumonia responsável por cerca de 60% das mortes[4]. No caso índice há a referir como complicação a pneumonite com insuficiência respiratória hipoxemica. A relação entre sarampo e aborto espontâneo apesar de documentada na literatura, não pode ser afirmada com certeza no caso da doente de 28 anos[4].

Em países com baixa incidência de sarampo, as manifestações clínicas, na ausência de surtos, têm um valor preditivo positivo baixo, sendo obrigatório a confirmação laboratorial[19]. Nos casos descritos neste artigo, a confirmação laboratorial foi feita através da detecção no soro de imunoglobulina específicas do vírus do sarampo (IgM e IgG) por teste imunoenzimático, tendo sido observada, para os quatro casos, seroconversão das IgG em dois soros, um colhido na fase aguda e outro na fase convalescente. Não foi possível determinar o genótipo do vírus, por o mesmo não ter sido isolado no exsudado da orofaringe, nem na urina, uma vez que estes produtos biológicos foram colhidos tardiamente, cerca de um mês após início dos sintomas.

Em seis dos 13 trabalhos de sarampo nosocomial analisados, foi possível estabelecer a ligação epidemiológica através da análise filogenética do vírus[6, 9,12, 14, 15]. Esta análise é importante para vigilância epidemiológica, pois permite identificar a origem geográfica e as vias de transmissão do vírus[19]. Para tal é necessário que os produtos biológicos sejam colhidos durante o período de maior replicação do vírus, ou seja entre o primeiro e terceiro dia após início do exantema[19], o que não foi possível nos casos ocorridos no CHC.

A transmissão nosocomial tal como a observada no CHC, com transmissão aos P.S., foi também relatada em outros países[5-8, 10, 11, 14-17]. Nestes casos, verificou-se infecção em indivíduos jovens, entre os 26 e 39 anos. Este facto alerta-nos para a confirmação da imunidade e vacinação dos P.S. não imunes, mesmo que pertençam a coortes etárias com maior imunidade.

Hees e colaboradores estudaram o estado vacinal de P.S., e verificaram que 12% dos mesmos não tinham sido vacinados contra o sarampo, nem referiam história de infecção por este vírus[20]. Resultados semelhantes foram obtidos em outro estudo, em que cerca de 9,3% dos P.S. não tinham sido vacinados contra o sarampo[21].

Numa análise realizada por Ziegler e colaboradores, em P.S. de um hospital do Reino Unido, verificou-se que a serologia para sarampo foi o método mais fidedigno para identificar os indivíduos não-imunes[22]. Segundo estes autores, a identificação de indivíduos susceptíveis através da serologia, seguido da respectiva vacinação é a abordagem com maior custo-efectividade.

Estes métodos foram os mais utilizados para avaliar a susceptibilidade para



infecção por este vírus em P.S., tendo-se obtido taxas de imunidade entre 71,4 e 94,7%[23-26]. Apesar de estes valores serem relativamente elevados, numa doença como o sarampo, com elevada transmissibilidade, pretende-se que o nível de imunidade natural ou adquirida seja superior a 95%, garantindo assim a interrupção da transmissão na comunidade. Segundo as recomendações da Direcção Geral de Saúde, os indivíduos susceptíveis devem ser vacinados contra sarampo, não sendo necessária a determinação prévia de anticorpos para a decisão de vacinar[27].

A distribuição etária dos P.S. descritos nos estudos de sero-prevalência, situaram-se entre os 20 e 39 anos[23, 26] reflectindo a baixa cobertura vacinal e a presença pouco frequente de vírus na comunidade. A mesma distribuição etária foi verificada nos P.S. do CHC e os dados do Inquérito Serológico Nacional apoiam estas observações, na medida em que mostram taxas mais baixas de imunidade para coorte de indivíduos nascidos entre 1970 e 1977[2].

Nos artigos analisados foi notória a diminuição progressiva do número de casos e da necessidade de hospitalizações por sarampo ao longo dos anos[5-18]. Esta mudança epidemiológica do sarampo, fruto da elevada cobertura vacinal, é responsável pela raridade desta doença a nível hospitalar e comunitário. O surto descrito neste trabalho demonstra as dificuldades na abordagem do sarampo num hospital, onde a maioria dos médicos não tem experiência no diagnóstico, notificação e implementação das medidas de prevenção da transmissão nosocomial. O atraso no diagnóstico e na confirmação do caso índice foi problemático, na medida em que resultou em atrasos no estudo dos contactos e implementação das medidas preventivas a nível hospitalar e comunitário.

Revela-se de grande importância incluir o sarampo como diagnóstico diferencial de exantema febril. Numa doença como o sarampo, com curto período de incubação e altamente transmissível, a celeridade do diagnóstico do caso índice e dos casos secundários iniciais é fundamental para permitir interromper a cadeia de transmissão e conter surtos. A comunicação imediata, por telefone, às autoridades de saúde da área de residência dos casos, suspeitos e/ou prováveis, revela-se fundamental, uma vez que a vacinação profilática dos contactos susceptíveis só é eficaz nas primeiras 72 horas após exposição ao vírus do sarampo[3].

Este surto ilustra claramente a importância de implementar todas as medidas adequadas de controlo de infecção nos Serviços de Saúde. Neste sentido recomenda-se que:

a) Os P.S. mantenham um elevado nível de suspeição para sarampo perante quadros de exantema febril;

b) A identificação dos indivíduos susceptíveis seja o mais precoce possível, de modo a serem tomadas todas as medidas de isolamento e profiláticas necessárias[28];

c) Os P.S. com sarampo sejam afastados das actividades até 7 dias após aparecimento do exantema. Os não imunes, devem ser afastados da prestação de cuidados até aos 21 dias após a última exposição[28];

d) Os Serviços de Saúde Ocupacional dos estabelecimentos de saúde avaliem, por ocasião da realização dos exames de admissão e dos exames periódicos, o estado serológico dos seus profissionais, uma vez que estes, caso sejam susceptíveis, possuem um risco de contrair sarampo que se estima ser 13 vezes superior ao da população em geral[29].

/ Conclusão

Apesar da cobertura vacinal para o sarampo em Portugal ser superior a 95%, continua a haver pessoas susceptíveis, relembrando-nos da possibilidade de recrudescência de surtos. Os autores realçam a necessidade de inclusão do sarampo no diagnóstico diferencial de exantema febril, principalmente em indivíduos com história de viagem recente para zonas endémicas ou onde se verifiquem surtos. Em viajantes para áreas endémicas e sem antecedentes de sarampo ou não vacinados, deve ser ponderada a vacinação.

/ Bibliografia

1. A Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases [pagina na Internet]. Measles Surveillance Annual Report 2010. 2010 [consultado em 06 de Junho de 2011]. Disponível em http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/annual_2010.pdf.

2. Direcção Geral de Saúde [pagina na Internet]. Avaliação do programa de vacinação e melhoria do seu custo-efectividade: 2º inquérito serológico nacional: Portugal continental 2001-2012. 2004 [consultado em 06 de Junho de 2011]. Disponível em http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i009552.pdf.

3. Direcção Geral de Saúde [página na internet]. Reforço da vigilância epidemiológica e controlo do sarampo. 2008 [consultado em 06 de Junho de 2011]. Disponível em http://www.dgs.pt/?cr=12954.

4. Gershon A: measles virus. Em: Mandel G, Bennet J, Dolin R, eds. "Principles and Practice of Infectious Disease". 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. 2229-2236.

5. Botelho-Neverse, Cassir N, Minodier P, *et al.* "Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks". *Euro Surveill.* 2011 [página na internet]. January 2011 [consultado em 10 de Junho de 2011]; 16(2): 19764. Disponível em http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19764.

6. Grgic-Vitek M, Frelih T, Ucakar V, *et al.* Spotlight on measles 2010: A *cluster* of measles in a hospital setting in Slovenia, March 2010. Euro Surveill [página na internet]. May 2010 [consultado em 10 de Junho de 2011]; 15(20): 19573. Disponível em http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19573.

7. Komitova R, Kunchev A, Mihneva Z, *et al.* Nosocomial transmission of measles among healthcare workers, Bulgaria, 2010. Euro Surveill [pagina na internet]. April 2011 [consultado em 10 de Junho de 2011]; 16(15): 19842. Disponível em http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19842.

8. Tafuri S, Germinario C, Rollo M, *et al.* "Occupational risk from measles in healthcare personnel: a case report". *J Occup Health* 2009; 51: 97-99.

9. Caputi G, Tafuri S, Chironna M, *et al.* An outbreak of measles including nosocomial transmission in Apulia, South-East Italy, January-March 2008-A preliminary report. Euro Surveill [pagina na internet]. April 2008 [consultado em 10 de Junho de 2011]; 13(16): 18839. Disponível em http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18839.

10. Rivera ME, Mason WE, Ross LA, *et al.* "Nosocomial measles infection in a pediatric hospital during a community-wide epidemic". *J Pediatr* 1991; 119(2): 183-6.

11. Van Binnendijk RS, Hahné S, Timen A, *et al.* "Air travel as a risk factor for introduction of measles in a highly vaccinated population". *Vaccine* 2008; 26 (46): 5775-7.

12. Groth C, Bottiger B, Plesner A, *et al.* Nosocomial measles *cluster* in Denmark following an imported case, December 2008-january 2009. Euro Surveill [página na internet]. February 2009 [consultado em 10 de Junho de 2011]; 14: (8). Disponível em http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19126.

13. Follin P, Dotevall M, Jertborn M, *et al.* Effective control measures limited measles outbreak after extensive nosocomial exposures in January-February 2008 in Gothenburg, Sweden. Euro Surveill [página na internet]. July 2008 [consultado em 10 de Junho de 2011]; 13 (30). Disponível em http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18937.

14. Wetsteyn JC, De Rond WM, Schreuder MC, *et al.* "An outbreak of measles at an emergency room". *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008; 152 (37): 2032-6.

15. Weston K, Dwyer D, Ratnamohan M, *et al.* "Nosocomial and community transmission of measles virus genotype d8 imported by a returning traveller from Nepal". *Commun Dis Intell* 2006; 30:358– 365.

16. Perlino CA, Parrish CM. "Response to a hospitalized case of measles at a medical school affiliated hospital". *Am J Med* 1991; 91(3b): 325s-328s.

17. Monsel G, Rapp C, Duong T-A, *et at.* "Measles in adults: an emerging disease not sparing medical staff". *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138 (2): 107-110.

18. National Institute For Communicable Diseases [página na Internet]. January 2011 [consultado em 06 de Junho de 2011]; volume 10: 1. Disponível em http://www.nicd.ac.za/assets/files/nicd-nhls%20communique%20january%202011.pdf.

19. World Health Organization [pagina na Internet]. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. [página na internet]. agosto 2007 [consultado em 06 de junho de 2011]. Disponível em http://www.who.int/immunization_monitoring/labmanualfinal.pdf.

20. Hees L, Afroukh N, Floret D. "Vaccination coverage among health care workers in the pediatric emergency and intensive care department of Edouard Herriot Hospital in 2007, against influenza, pertussis, varicella, and measles". Archives de Pédiatrie 2009; 16: 14-22.

21. Ziegles E, Roth C, Wreghitt T. "Prevalence of measles susceptibility among health care workers in a UK hospital. Does the UK need to introduce a measles policy for its health care workers?" *Occupational Medicine* 2003; 53: 398-402.

22. Tafuri S, Martinelli D, Caputi G, *et al.* "An audit of vaccination coverage among vaccination service workers in Puglia, Italy". *Am J Infect Cont* 2009; 37: 414-416.

23. Campagna M, Bacis M, Belotti L. "Exanthemic diseases (measles, chickenpox, rubella and parotitis). Focus on screening and health surveillance of health workers: results and perspectives of a multicenter working group". *G Ital Med Lav Ergon* 2010; 32 (3): 298-303.

24. Porru S, Campagna M, Arici C, *et al.* "Susceptibility to varicella-zoster, measles, rosacea and mumps among health care workers in a Northern Italy hospital". *G Ital Med Lav Ergon* 2007; 29(3): 407-9.

25. Wrigth LJ, Carlquist JF. "Measles immunity in employees of a multihospital healthcare provider". *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15 (1): 8-11.

26. Schwarcz S, Mccaw B, Fukushima P. "Prevalence of measles susceptibility in hospital staff. Evidence to support expanding the recommendations of the immunization practices advisory committee". *Arch Intern Med* 1992; 152 (7): 1481-3.

27. Direcção Geral de Saúde [pagina na Internet]. Recomendações para prevenção da transmissão de sarampo nas unidades de saúde. [página na internet]. Janeiro 2011 [Consultado em 06 de junho de 2011]. Disponível em http://www.dgs.pt/?cr=17043.

28. Bolyard E, Tablan O, Williams W, *et al.* "Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. Hospital infection control practices advisory committee". *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19 (6): 309-310.

29. Centers for Disease Control and Prevention [página na Internet]. Immunization of health care workers recommendations of the advisory committee on immunization practices (acip) and the hospital infection control practices advisory committee (hicpac). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997 [consultado em 06 de Junho de 2011]; 46 (rr-18): 24-5. Disponível em http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050577.htm.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Eduardo Duarte, Assistente Graduado Sénior de Saúde Pública da USP do ACES Baixo Mondego 1 em Coimbra, pela sua contribuição para a investigação epidemiológica e implementação de medidas de controlo necessárias.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Panorama epidemiológico da infecção por dermatófitos na área de influência do Hospital Distrital de Santarém

Estudo retrospectivo de 13 anos

Epidemiological overview of dermatophytoses in the influence area of District Hospital of Santarém

A 13-years retrospective study

/ E. Tavares[1] / M. G. Catorze[2]
/ C. Galhardas[2] / M. J. Pereira[2]
/ O. Bordalo e Sá[2] / M. M. Rocha[2]

[1] Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal
[2] Laboratório de Micologia, Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, Lisboa, Portugal

Correspondência:
Ermelindo Tavares
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital distrital de Santarém
Avenida Bernardo Santareno
2005-177 Santarém, Portugal
Telemóvel: +345 96 3115200
Fax.: +351 24 3370220
e-mail: tavares.ermelindo@gmail.com

/ Resumo

Introdução e Objectivos: As dermatofitoses são as dermatoses infecciosas mais frequentes. O presente estudo retrospectivo tem como intuito determinar as espécies de dermatófitos prevalentes na área de influência do Hospital Distrital de Santarém, entre Janeiro de 1998 e Dezembro de 2010.
Material e Métodos: Um total de 443 amostras obtido em doentes com suspeita clínica de dermatofitose foi submetido ao exame micológico no Laboratório de Micologia do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa.
Resultados: Os dermatófitos foram isolados em 31% dos casos (n=137). A *tinea corporis* (n=61), a *tinea capitis* (n=55) e a *tinea unguium* (n=16) foram as formas clínicas mais observadas. O *Microsporum canis* foi o dermatófito mais isolado (n=51), seguido do *Trichophyton rubrum* (n=38) e do *Trichophyton mentagrophytes granulare* (n=18). O *Microsporum canis* foi, igualmente, a espécie predominante na infecção do couro cabeludo (n=38). O *Trichophyton rubrum* foi o mais observado na *tinea corporis* (n=20) e *tinea unguium* (n=15). As dermatofitoses ocorreram principalmente nos adultos, à excepção da *tinea capitis* que predominou na classe etária com menos de 10 anos.
Conclusão: Os dermatófitos constituíram as principais etiologias das micoses superficiais. O *Microsporum canis* predominou como agente da *tinea capitis* e o *Trichophyton rubrum* da *tinea corporis* e *unguium*.

Palavras-chave: dermatófitos, tinha do couro cabeludo, tinha de pele glabra, tinha ungueal.

/ Abstract

Introduction and Objectives: Dermatophytoses are the most common infectious skin diseases. We conducted this retrospective study in order to determine the dermatophyte species that predominate in the influence area of the District Hospital of Santarém, between January 1998 and December 2010.
Material and Methods: A total of 443 samples obtained in patients with clinical suspicion of dermatophytose was submitted to mycological examination in the Mycology Laboratory of Dermatology Centre of Lisbon.
Results: Dermatophytes were isolated in 31% of cases (n=137). Tinea corporis

(n=61), tinea capitis (n=55) and tinea unguium (n=16) were most clinical presentation observed. In general, Microsporum canis was the most frequently isolated dermatophyte (n=51), followed by Trichophyton rubrum (n=38) and Trichophyton mentagrophytes granulare (n=18). Microsporum canis was also the predominate specie in tinea capitis (n=38). Trichophyton rubrum was the most observed in tinea corporis (n=20) and tinea unguium (n=15). All dermatophytoses occurred mainly in adults, with the exception of tinea capitis which predominated in the group under the age of 10 years.
***Comments:** Dermatophytes were the main etiologies of superficial fungal infections. Microsporum canis was the predominate agent of tinea capitis and Trichophyton rubrum was the most common etiology of tinea corporis and tinea unguium.*

***Palavras-chave:** dermatophytes, tinea capitis, tinea corporis, tinea unguium.*

/ Introdução

As dermatofitoses ou tinhas (*tinea* do latim) são infecções fúngicas superficiais dos homens e animais, contagiosas e causadas por dermatófitos. Em termos globais, figuram-se como dermatoses infecciosas mais frequentes[1, 2].

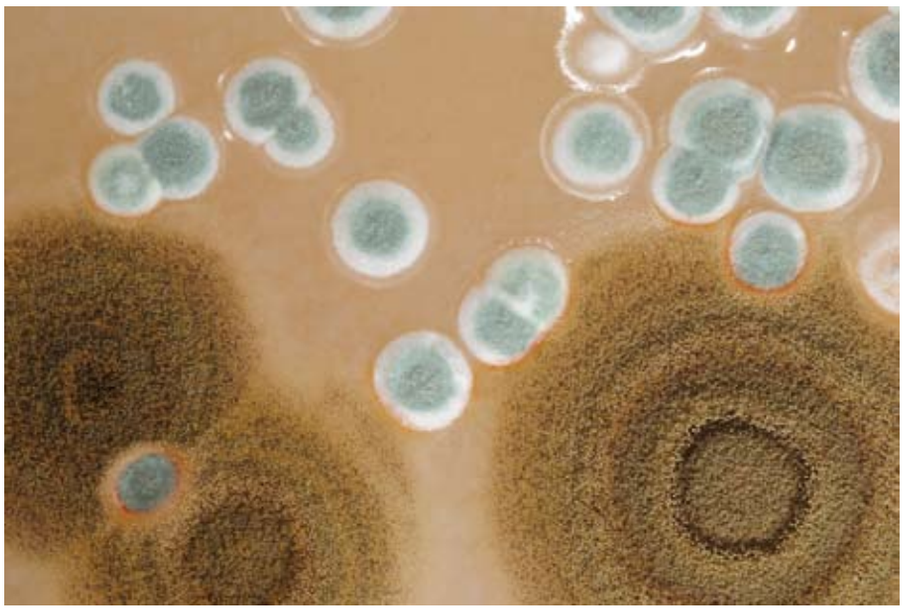
Os dermatófitos são grupo de fungos queratinofílicos pertencentes à classe dos deuteromicetes ou fungos imperfeitos, sendo os agentes patogénicos mais isolados nos laboratórios de micologia. São classificados, quanto ao género, em *Epidermophyton*, *Trichophyton* e *Microsporum* e, quanto à origem, em antropofílicos (infectam quase exclusivamente o ser humano), zoofílicos (infectam animais e, acidentalmente, o ser humano) e geofílicos (encontrados no solo, podendo infectar o ser humano e os animais)[2].

A designação de fungos queratinofílicos é expressiva, traduzindo a sua capacidade em parasitar e multiplicar-se nos tecidos queratinizados da pele, nomeadamente estrato córneo da epiderme, unhas e pêlos. Esta colonização selectiva e peculiar é facilitada pela sua habilidade em utilizar a queratina como nutriente, uma vez que são dotados de queratinases[2]. O contágio pode ocorrer de forma directa (seres humanos, animais e solo contaminado) ou indirecta (exposição aos fómites contaminados), sendo a transmissão mediada por esporos ou outras estruturas especializadas como os conídios[3]. Inúmeros factores facilitam a infecção por estes patógenos, nomeadamente imunossupressão local e sistémica, imunodeficiência primária e secundária, ruptura da barreira cutânea por diferentes dermatoses, entre outras. Por outro lado, alguns autores sugeriram a susceptibilidade genética para certas dermatofitoses, facto que pode estar relacionado com os tipos de queratinas e misturas de lípidos contidos na epiderme e o grupo sanguíneo ABO[4].

Em termos globais, a distribuição geográfica das dermatofitias tem sofrido alterações ao longo dos anos, sendo apontado como causas as migrações, os avanços nas terapêuticas fúngicas, a melhoria das condições higiénicas e socioeconómicas, o maior convívio com animais domésticos, determinadas ocupações e a utilização de certos tipos de calçado[2, 5, 6].

O quadro clínico é bastante variável na sua aparência (desde descamação discreta a processo inflamatório intenso), sendo influenciado pela localização anatómica, virulência do agente, resposta imunológica aos antigénios fúngicos e factores ambientais locais[7]. A infecção por dermatófitos antropofílicos resulta habitualmente em dermatoses pouco inflamatórias e com tendência para a cronicidade. Em contrapartida, as espécies zoofílicas e geofílicas causam lesões agudas intensamente inflamatórias, muitas vezes com pústulas e ulcerações[2].

O diagnóstico etiológico das dermatofitoses é importante uma vez que permite não só determinar a fonte de infecção ou um reservatório (por exemplo cão ou gato para



o *Microsporum canis*), como também compreender os aspectos clínicos, ecológicos e epidemiológicos das infecções por estes patógenos[4].

Com o intuito de caracterizar o panorama epidemiológico da infecção por dermatófitos na área de influência do serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Santarém entre 1 de Janeiro de 1998 e 31 de Dezembro de 2010, efectuou-se um estudo retrospectivo dos exames micológicos de indivíduos com suspeita clínica de dermatofitose, no qual foi caracterizado a população de doentes e espécies de dermatófitos e comparado os resultados com os obtidos em estudos nacionais (Lisboa, Grande Lisboa, norte de Portugal) e internacionais.

/ Material e Métodos

Após assepsia, as amostras foram colhidas e acondicionadas entre duas lâminas de vidro e enviadas ao laboratório de micologia do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa, com a identificação do doente (nome, idade e sexo), do médico (nome e local de trabalho) e o local de colheita. O exame directo a fresco, entre lâmina e lamela com solução de hidróxido de potássio a 40%, constituiu a primeira etapa no processamento laboratorial do material colhido.

As culturas foram efectuadas em tubos contendo meio de rotina em rampa, nomeadamente o de Sabouraud modificado com cicloheximida (0,4g), cloranfenicol (0,05g) e dextrose (10,0g) (Mycosel Agar, *BBL Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland*) e incubadas em estufa a 24ºC durante 4 semanas. Semanalmente eram observadas e consideradas negativas após 4 semanas de não crescimento. Em caso de contaminação com bactérias, as culturas eram repetidas no mesmo meio de rotina, com reforço de cloranfenicol.

Os métodos de identificação das espécies incluíram a morfologia das colónias (frente e reverso), necessidade de factores de crescimento (meios de *Trichophyton*, *PML Microbiologicals, Inc., Wilsonville, Oregon*), crescimento em meios especiais (meio de PDA e de Borelli) e as características microscópicas das colónias, observadas em preparações com solução de azul de lactofenol.

O meio de Sabouraud modificado habitualmente não permite o desenvolvimento de certas estruturas fúngicas importantes na identificação de uma espécie. Para este propósito são utilizados dois meios secundários: o de PDA (*Acumedia, Neogen Corporation, Michigan*)

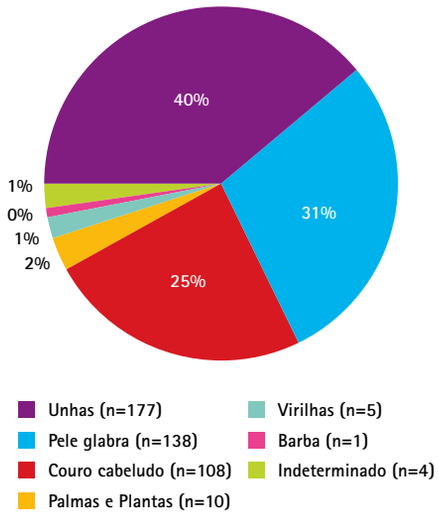


Figura 1 – Localização das amostras colhidas em doentes com suspeita clínica de dermatofitia.

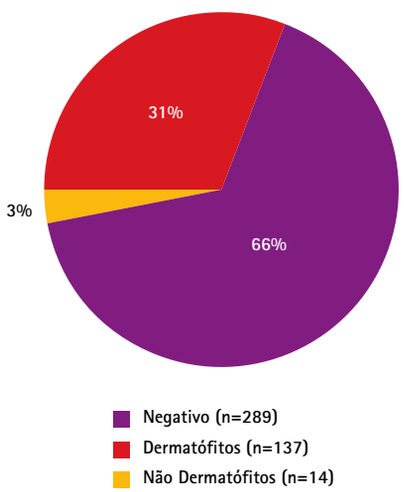


Figura 2 – Percentagem de dermatófitos isolados num total de 443 amostras.

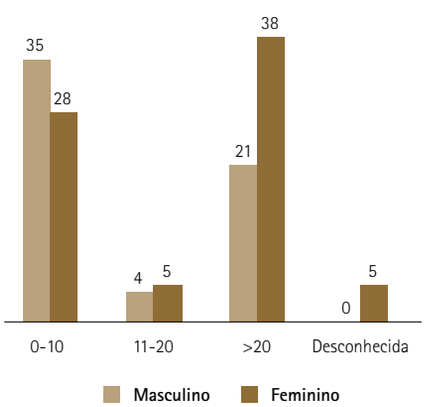


Figura 3 – Distribuição de acordo com idade e sexo.

e Borelli (*S.R.2.B, Paris*). O primeiro, constituído por batata (4g), dextrose (20g) e agar (15g), permite estimular a produção de pigmentos característicos de uma colónia. O segundo, constituído por farinha de trigo (14g), leite desnatado (14g), mel puro (7g), agar (14g), cicloheximida (0,5g/L) e cloranfenicol (0,5g/L), propicia a estimulação e o aparecimento dos corpos de frutificação (estruturas onde se encontram os esporângios, isto é, os órgãos produtores de esporos) e hifas especializadas (por exemplo as hifas espiraladas do *Trichophyton mentagrophytes*)[8-10].

/ Resultados

Um total de 443 amostras, maioritariamente ungueais (Fig. 1) e colhido em 442 doentes com suspeita clínica de dermatofitose [191 (43%) homens e 251 (57%) mulheres], foi enviado ao laboratório de micologia. No geral, a cultura foi positiva em 150 (34%) casos e negativa em 293 (66%), tendo-se observado concordância entre o exame directo e cultura em 71,6% (Quadro I).

Os dermatófitos foram isolados em 137 (31%) amostras (Fig. 2), pertencentes a 60 (44%) doentes do sexo masculino e 76 (56%) do sexo feminino. A infecção por estes fungos acometeu duas classes etárias principais (Fig. 3): até aos 10 (n=63, 46%) e mais de 20 anos (n=59, 43%). Em termos clínicos, a *tinea corporis* (n=61), a *tinea capitis* (n=55) e a *tinea unguium* (n=16) constituíram as principais formas de apresentação (Fig. 4).

Foram isolados 11 espécies diferentes de dermatófitos (Fig. 5). O *Microsporum canis* (Fig. 6) foi o agente mais frequentemente encontrado, com 51 (37,2%) isolamentos, seguido do *Trichophyton rubrum* (Fig. 7), com 38 (27,7%) e *Trichophyton mentagrophytes granulare* (Fig. 8), com 18 (13,1%). A variação cronológica da infecção por estes três agentes principais durante os 13 anos é demonstrada na figura 9. Do ponto de vista ecológico, foram encontradas seis espécies antropofílicas em 61 (44,9%) casos, quatro zoofílicas em 73 (53,7%) e um geofílico em dois (1,4%) (Quadro II). O *Trichophyton rubrum* e o *Microsporum canis* constituíram, respectivamente, os agentes antropofílico (62,3%) e zoofílico (69,9%) predominantes.

Adicionalmente, as culturas também permitiram isolar três tipos de fungos não dermatófitos, num total de 14 amostras unicamente ungueais. A maior parte das infecções deveu-se aos fungos do género *Candida* (n=11), sendo a *Candida albicans* a espécie mais comum (n=6), seguida da *Candida parapsilosis* (n=5). O *Scopulariopsis spp.* foi encontrado nos restantes casos (n=3).

Na classe etária até aos 10 anos, a infecção localizou-se predominantemente no couro cabeludo (n=50), seguido de pele glabra (n=16) (Quadro III). Durante este período, o *Microsporum canis* foi o dermatófito isolado na maior parte das amostras (n=42) (Quadro IV). A partir dos 20 anos, as dermafitoses foram observadas principalmente na pele glabra (n=27) e unha (n=13), destacando-se o *Trichophyton rubrum* como o principal patógeno encontrado nessa faixa etária (Quadro IV).

A *tinea capitis* foi causada maioritariamente pelo *Microsporum canis* (n=38), seguido de *Trichophyton mentagrophytes granulare* (n=7), *Microsporum audouinii* (n=5), *Trichophyton violaceum* (n=3) e *Trichophyton tonsurans* (n=2). O *Trichophyton rubrum* esteve na origem da maior parte dos casos de *tinea corporis* (n=20) e *tinea unguium* (n=15) (Quadro V).

/ Discussão

A obtenção de elevado número de culturas negativas neste estudo foi um facto. São apontadas como possíveis explicações a falha no diagnóstico clínico ou erro nos métodos de colheita, para a combinação exames directos e culturas negativas; a escassez de estruturas fúngicas viáveis ou presença exclusiva de elementos inviáveis, devido à terapêutica antifúngica tópica e/ou sistémica prévia habitualmente prescrita antes da

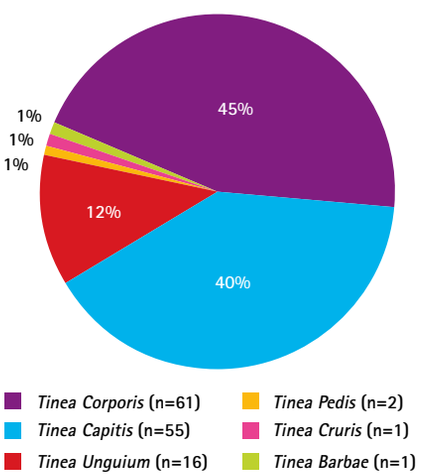


Figura 4 – Formas clínicas de apresentação.

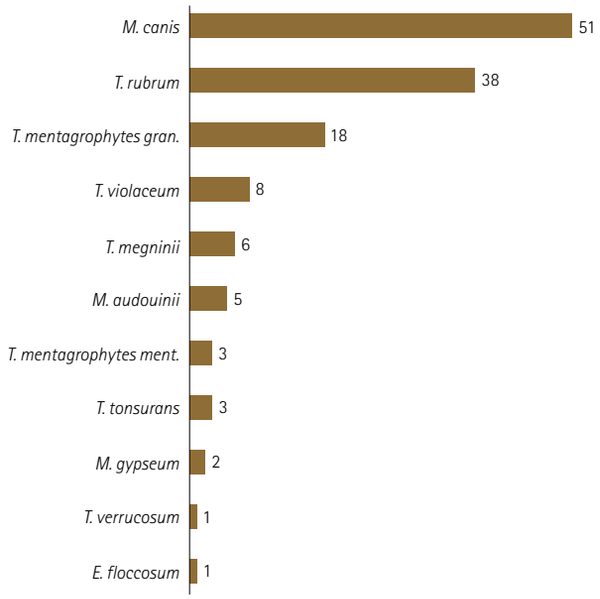


Figura 5 – Espécies de dermatófitos isolados.

referenciação dos doentes, para a combinação exames directos positivos e culturas negativas; e a escassez de material, muitas vezes sem elementos fúngicos (em caso de onicotomia prévia), para a combinação culturas negativas e exames directos não realizados.

Os dermatófitos foram os principais agentes etiológicos das micoses superficiais diagnosticadas em doentes residentes na área de influência do Hospital Distrital de Santarém (90,7% do total de fungos), tendo sido isolados em quase um terço das amostras analisadas. Em termos ecológicos, no nosso estudo verificou-se predomínio das espécies zoofílicas, situação que se deve, provavelmente, à presença de uma população maioritariamente rural no distrito de Santarém.

O *Microsporum canis* foi o dermatófito mais isolado, sendo também a espécie zoofílica predominante. Durante a primeira década de vida, este fungo foi o mais frequentemente observado na *tinea corporis* e *tinea capitis*, dados concordantes com resultados obtidos em estudos realizados no Porto[11] e em Braga[12], assim como em

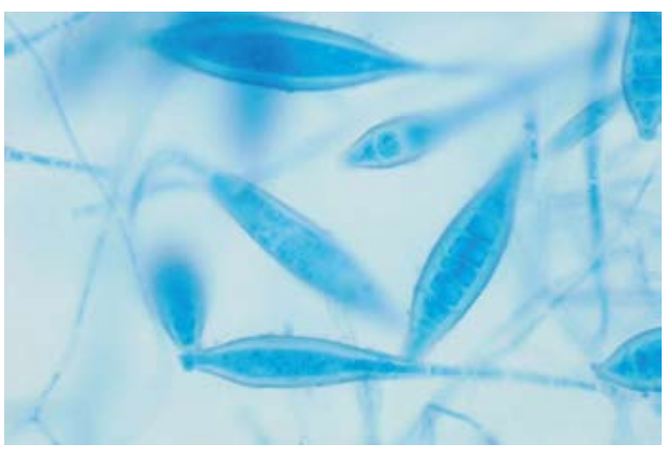


Figura 6 – *Microsporum canis*. Exame microscópico – macroconídios (azul de lactofenol, 40x).

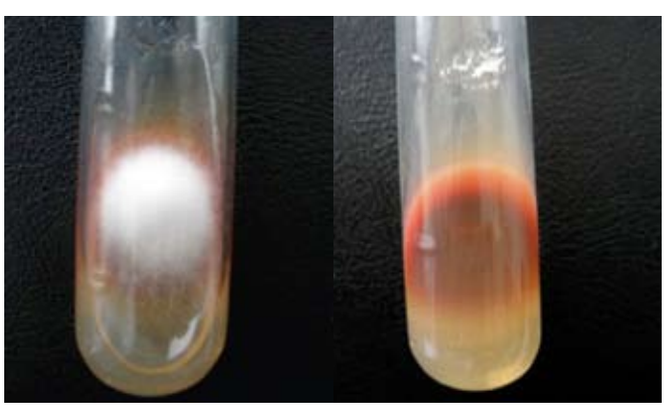


Figura 7 – *Trichophyton rubrum*. Frente – colónia algodoada de cor branca (A). Reverso – Rubra (B) (meio de PDA).



Figura 8 – *Trichophyton mentagrophytes granulare*. Meio de Sabouraud modificado – colónia granulada de cor branco escuro (A). Hifas espiraladas (B) (azul de lactofenol, 10x).

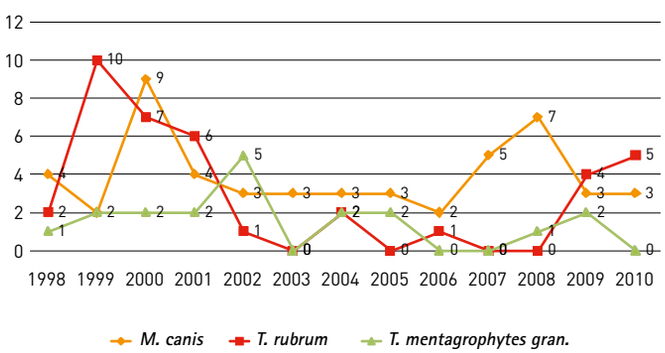


Figura 9 – Variação epidemiológica da infecção pelos três tipos principais de dermatófitos durante os 13 anos.

alguns países europeus[13, 14]. Situação contrária foi constatada numa revisão efectuada num Hospital de Lisboa[15] e Grande Lisboa[16], onde as espécies mais comummente encontradas na *tinea capitis* nessa faixa etária foram, respectivamente, *Trichophyton mentagrophytes granulare* e *Microsporum audouinii* seguidos de *Trichophyton soudanense* em ambos os casos.

O *Trichophyton rubrum* foi o segundo agente etiológico mais comum; foi também a espécie antropofílica predominante. Como demonstrado em vários estudos nacionais[5, 9] e internacionais[17-19], trata-se da principal causa de dermatofitia no mundo. Tal como constatado por Santos *et al.*[20], no Hospital de São João e por Rocha *et al.*[12], no Hospital de Braga, este dermatófito esteve na origem etiológica da maior parte das dermatofitoses ungueais a partir dos 20 anos.

Ao contrário dos resultados encontrados durante a segunda década de vida na nossa série (predomínio do *Microsporum canis*), o *Trichophyton rubrum* foi a principal etiologia da *tinea corporis* nos indivíduos com mais de 20 anos. Este resultado foi discordante com o obtido em Braga,[12] onde o *Trichophyton mentagrophytes granulare* foi o patógeno mais incriminado.

O *Trichophyton mentagrophytes granulare* foi o terceiro dermatófito mais diagnosticado e a segunda espécie zoofílica mais diagnosticada. No estudo realizado por Coelho *et al.*[15], este agente foi encontrado em 44% dos casos, tendo sido igualmente a principal causa da *tinea capitis* nas crianças. Este último trata-se de um facto não corroborante com os resultados obtidos na nossa série, na qual o *Trichophyton mentagrophytes granulare* foi, a seguir ao *Microsporum canis*, a espécie dominante nas infecções do couro cabeludo em crianças até aos 10 anos. De salientar que, todos os casos de infecção ocorreram em indivíduos residentes em meios rurais do distrito de Santarém.

O aparecimento de vesículas e pústulas é característico das dermatofitoses por agentes zoofílicos ou geofílicos[2]. Tal situação foi constatada em quatro doentes com *tinea capitis* por *Trichophyton mentagrophytes granulare* (zoofílico), nos quais o quérion moderado a severo foi a forma clínica de apresentação e em dois com *tinea corporis* por *Microsporum gypseum* (geofílico).

Embora em número reduzido, os dermatófitos de importação também foram identificados nas amostras pertencentes a crianças até aos 10 anos. Como demonstrado por Serrano *et al.*[16],

QUADRO I – DERMATOFITIAS. CONCORDÂNCIA ENTRE O EXAME DIRECTO E CULTURA

Exame directo	Cultura	Amostras		Concordância (%)	Discordância (%)
		n	%		
Não realizado	Positiva	7	1.6	–	–
Não realizado	Negativa	23	5.2.	–	–
Negativo	Positiva	28	6.3		
Positivo	Negativa	68	15.3	–	21.6
Positivo	Positiva	115	26		
Negativo	Negativa	202	45.6	71.6	–
Total		443	100	71.6	21.6

QUADRO II – DERMATOFITIAS. DISTRIBUIÇÃO ECOLÓGICA DOS DERMATÓFITOS ISOLADOS

Classificação ecológica	espécies	n	%
Antropofílicos	*Trichophyton rubrum* *Trichophyton tonsurans* *Trichophyton violaceum* *Trichophyton megnunii* *Epidermophyton floccosum* *Microsporum audouinii*	61	44.9
Zoofílicos	*Microsporum canis* *Trichophyton mentagrophytes mentagrophytes* *Trichophyton mentagrophytes granulare*	73	53.7
Geofílicos	*Trichophyton verrucosum* *Microsporum gypseum*	2	1.4

QUADRO III – DERMATOFITIAS. DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM IDADE E LOCALIZAÇÃO

Localização	Pele glabra	Couro cabeludo	Unhas	Plantas	Virilhas	Barba
0–10	16	50	1	0	0	0
11–20	5	1	2	1	0	0
>20	27	3	13	1	1	1
Desconhecido	3	1	–	0	0	0
Total	61	55	16	2	1	1

QUADRO IV – DERMATOFITIAS. DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM IDADE E ESPÉCIE

Espécie	0–10	10–20	>20	Desconhecida	Total	%
M. canis	42	1	6	2	51	37.5
T. rubrum	1	2	32	3	38	28
T.mentagrophytes gran.	11	3	4	0	18	13.2
T. violaceum	3	0	5	0	8	5.1
T. megninii	0	1	5	0	6	4.4
M. audouinii	5	0	0	0	5	3.7
T. tonsurans	1	1	1	0	3	2.2
T. mentagrophytes ment.	0	0	2	1	3	2.2
M. gypseum	1	0	1	0	2	1.5
T. verrucosum	0	0	1	1	1	0.7
E. floccosum	1	0	0	0	1	0.7

QUADRO V – DERMATOFITIAS. DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM LOCALIZAÇÃO E ESPÉCIE

Espécie	Pele glabra	Couro Cabeludo	Unhas	Planta	Virilha	Barba	Total
M. canis	13	38	0	0	0	0	51
T. rubrum	20	0	15	2	1	0	38
T.mentagrophytes gran.	10	7	0	0	0	1	18
T. violaceum	4	3	1	0	0	0	8
T. megninii	6	0	0	0	0	0	6
M. audouinii	0	5	0	0	0	0	5
T. tonsurans	1	2	0	0	0	0	3
T. mentagrophytes ment.	3	0	0	0	0	0	3
M. gypseum	2	0	0	0	0	0	2
T. verrucosum	1	0	0	0	0	0	1
E. floccosum	1	0	0	0	0	0	1
Total	61	55	16	2	1	1	136

o *Microsporum audouinii* é uma das principais causas de *tinea capitis* em indivíduos de raça negra. No nosso estudo confirmou-se infecção do couro cabeludo por este fungo em cinco crianças de raça branca. O *Trichophyton tonsurans* foi isolado em apenas três amostras (duas do couro cabeludo). O *Trichophyton soudanense*, o segundo mais observado na *tinea capitis* da população negra na área de Grande Lisboa[16], não foi isolado em nenhum dos casos.

/Conclusão

A comparação dos resultados obtidos no nosso estudo com os dados nacionais e internacionais demonstrou, mais uma vez, que a distribuição das espécies de dermatófitos varia ao longo do tempo e de acordo com a região, reflectindo as condições socioeconómicas das populações estudadas, assim como uma adaptação dos patógenos ao novo ecossistema. Por fim, é de salientar o número reduzido de amostras como a principal limitação na realização deste estudo epidemiológico.

/ Bibliografia

1. Aly R. "Ecology and epidemiology of dermatophyte infections". *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 21-25.

2. Sobera JO, Elewski BE. "Fungal diseases". *In*: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (eds). Dermatology, 2nd edn. United Kingdom: Mosby Elsevier; 2008: 1135-1163.

3. Yamada CK, Bohnenstengel E, Mendes AVTO, Sabonjgi VPG, Meira MCAM. "Incidência de dermatofitoses e Candidoses em pacientes HIV seropositivos". *An Bras Dermatol.* 2000; 75(2): 157-163.

4. Luz FB. "Doenças decorrentes de fungos e leveduras". *In*: James WD, Berger TG, Elston DM (eds). *Andrews – Doenças da pele*, 10ª edn. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2007: 297-308.

5. Lopes V, Velho G, Amorim ML, Cardoso ML, Massa A, Amorim JM. "Incidência de dermatófitos, durante três anos, num hospital do Porto (Portugal)". *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 201-203.

6. Dardé ML. "Épidemiologie des dermatophyties". *Ann Dermatol Venereol* 1994; 119: 99-100.

7. Dahl MV. "Dermatophytosis and the immune response". *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31 (3 Pt 2): S34-41.

8. Kaminski, GW. "The routine use of modified Borelli's Lactrimel agar (MBLA)". *Mycopathology* 1985; 91: 57-59.

9. Outerbridge CA. "Mycologic disorders of the skin". *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006; 21(3): 128-134.

10. Griffith GW, Easton GL, Detheridge A, Roderick K, Edwards A, Worgan HJ, *et al.* "Copper deficiency in potato dextrose agar causes reduced pigmentation in cultures of various fungi". *FEMS Microbiol Lett.* 2007; 276 (2): 165-71.

11. Lobo I, Velho G, Machado S, Lopes V, Ramos H, Selores M. "Micoses superficiais na consulta de dermatologia pediátrica do Hospital Geral de Santo António – Revisão de 11 anos (1996 – 2006)". *Trab Soc Port Dermatol Venerol* 2008; 66 (1): 53-57.

12. Rocha J, Duarte ML, Oliveira P, Brito C. "Dermatofitias no distrito de Braga – estudo retrospectivo dos últimos 11 anos (1999 – 2009)". *Trab Soc Port Dermatol Venerol* 2011; 69 (1): 69-78.

13. Tsoumani M, Jelastopulu E, Bartzavali C, Vamvakopoulou S, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED, Christofidou M. "Changes of dermatophytoses in southwestern Greece: an 18-year survey". *Mycopathologia.* 2011; 172(1):63-67.

14. del Boz J, Crespo V, Rivas-Ruiz F, de Troya M. "A 30-year survey of paediatric tinea capitis in southern Spain". *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25 (2): 170-174.

15. Coelho JD, Rocha-Páris F, Galhardas C, Feio AB. "Estudo retrospectivo dos fungos patogénicos isolados no Departamento de Micologia do Hospital de Desterro em 2006 e 1º trimestre de 2007". *Trab Soc Port Dermatol Venerol* 2007; 65 (4): 481-486.

16. Serrano P, Furtado C, Anes I, Oliva Costa I. "Micoses superficiais numa consulta de Dermatologia Pediátrica – Revisão de 3 anos". *Trab Soc Port Dermatol Venerol* 2005; 63 (3): 341-348.

17. Komba EV, Mgonda YM. "The spectrum of dermatological disorders among primary school children in Dar es Salaam". *BMC Public Health.* 2010; 10: 765.

18. Drakensjö IT, Chryssanthou E. "Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: a retrospective study from 2005-2009". *Med Mycol.* 2011; 49(5): 484-488.

19. García-Martos P, García-Agudo L, Agudo-Pérez E, Gil de Sola F, Linares M. "Dermatophytoses due to anthropophilic fungi in Cadiz, Spain, between 1997 and 2008". *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101 (3): 242-247.

20. Santos AL, Barros AM, Pereira M, Santos P. "Tinha das unhas dos pés – Revisão de 10 anos". *Trab Soc Port Dermatol Venerol* 2005; 63 (3): 349-354.

Agradecimento

Os autores agradecem à Dra. Isabel Viana do Departamento de Dermatopatologia do Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa pela excelente colaboração na realização das fotografias microscópicas.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Neuroborreliose
uma forma de apresentação atípica

Neuroborreliosis
an unusual presentation

/ M. Shamasna[1] / J. Nunes[2] / J. Cortez[3] / C. Valente[3] / F. Pissara[1] / G. Gonçalves[1]

[1] Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.
[2] Serviço de Neuroradiologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.
[3] Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Correspondência:

Motasem Shamasna

Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Coimbra, Quinta dos Vales
3041-801 São Martinho do Bispo, Coimbra

Telefone: 23 9800100
Telemóvel: 96 9552344
e-mail: motasem_shamasna@hotmail.com

/ Resumo

As manifestações neurológicas da doença de Lyme ocorrem em aproximadamente 15% dos doentes não tratados. Meningite, nevrites cranianas e radiculoneurites, constituem a tríade clássica das alterações neurológicas, surgindo algumas semanas ou meses após a picada da carraça. Os autores descrevem o caso clínico de um doente com 25 anos de idade, previamente saudável, que foi internado com um quadro clínico de crises convulsivas, com 6 meses de evolução. No dia da admissão no hospital, verificou-se não haver rigidez da nuca nem alterações no exame neurológico. O eletroencefalograma apresentou actividade paroxística generalizada e a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) evidenciou hipersinal em DP/T2 e FLAIR e hiposinal em T1, sensivelmente simétrico afectando a protuberância anterior e lateral com extensão aos pedúnculos cerebrais e discreto realce leptomeníngeo após administração do contraste. O estudo do LCR revelou proteinorráquia (280 mg/dl), pleocitose linfocítica (261 mononucleares/mm3), glicose 19 mmol/L e bandas oligoclonais positivas. Os testes ELISA (enzime-linked immunosorbent assay) e Western-blot para *Borrelia burgdorferi* realizados no sangue e no LCR foram positivos. A terapêutica com ceftriaxone intravenoso (IV) foi instituída durante 21 dias, tendo havido melhoria dos parâmetros no LCR e uma resolução completa da sintomatologia sem sequelas.

Palavras-chave: neuroborreliose, meningite, convulsões.

/ Abstract

Neurologic manifestations develop in approximately 15% of untreated patients with Lyme disease. Meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis are the classic triad of neurological abnormalities, emerging within several weeks or months. The authors present a clinical case of a previously healthy 25 year-old man that was admitted into our hospital due to several seizures within the last 6 months. On admission, neurological examination did not show abnormalities, including absence of nuchal rigidity. Electroencephalogram showed irregular and slowed base rhythm and general paroxysmal activity. The brain's MRI revealed coronal T2-weighted and FLAIR high-signal, T1 low-signal in anterior and lateral pons, symmetrically, with

extension to cerebral peduncles and very thin leptomeningeal enhancement in anterior pons without root or ganglion enhancement. The lumbar puncture revealed clear cerebrospinal fluid containing 261 cells (98% mononuclear cells), with a protein level of 2,8 g/L and a glucose level of 1,9 mmol/L with positive oligoclonal bands and borrelia IgG>240. ELISA and Western blot of Borrelia burgdorferi was performed in the blood and CSF and the results were positive. Intravenous ceftriaxone was prescribed for 21 days with an improvement in CSF parameters and a complete resolution of symptoms without any sequelae.

***Results:** neuroborreliosis, meningitis, seizure.*

/ Introdução

A Borreliose de Lyme (BL) é uma zoonose provocada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi*[1,2], sendo a doença causada por vectores mais frequentemente reportada na Europa e América do Norte. [3] A transmissão ao Homem é, geralmente, acidental, resultando da picada de carraças sobretudo do género Ixodes, o seu principal vector. É uma doença de grande distribuição geográfica, em particular, na América do Norte, bem como em diversos países da Europa e Ásia, tendo vindo a expandir-se igualmente para a África do Sul[4] e Austrália[5]. Em Portugal, o primeiro caso de BL foi descrito, em 1989, por David Morais e colaboradores, na região de Évora[6]. Desde aí, sucessivos casos foram descritos, em 1993[7] e em 2004, por Collares-Pereira[8]. Em 1999, a Borreliose de Lyme tornou-se uma doença de declaração obrigatória em Portugal. Segundo os dados da Direcção Geral de Saúde[9], registaram-se 14 casos de BL em 2007 com uma taxa de incidência de 0,13 casos/100.000 habitantes e sete casos em 2008, admitindo-se, no entanto, que estes dados não correspondam à realidade, estimando-se uma incidência mais elevada. A BL é muito semelhante na Europa e América do Norte, verificando-se, no entanto, uma maior diversidade de genoespécies na Europa (*B. afzelli, B. burgdorferi sensu stricto* e, ocasionalmente, outras espécies como *B. spielmanii*)[3], o que explica a maior diversidade na apresentação clínica desta entidade na Europa.

Em Portugal, verifica-se um pico sazonal dos principais vectores, as carraças do género *I. ricinus*, na Primavera e no início do Verão. Actualmente, com a irregularidade das condições climáticas, prevê-se que a transmissão dos referidos agentes etiológicos ao Homem, possa aumentar na região centro e norte da Península Ibérica[10].

A BL é uma doença multissistémica complexa, reactiva, infecciosa e crónica, susceptível de apresentar três fases no decurso da sua evolução, as quais se traduzem, geralmente, por manifestações clínicas na pele (sob a forma de eritema migratório, linfocitoma borreliano e acrodermatite crónica atrófica), no coração (cardite de Lyme), no sistema nervoso central (neuroborreliose) e articulações (artrite de Lyme)[11,12]. A neuroborreliose (NB) parece ocorrer em maior proporção de doentes na Europa, enquanto a artrite de Lyme parece ser mais frequente na América do Norte[13].

Apesar dos conhecimentos sobre a doença de Lyme, não se conhece a verdadeira prevalência em Portugal. Não obstante o reconhecimento da sua importância a nível mundial e do alerta de que é uma doença emergente, esta continua subdiagnosticada[14]. Uma possível explicação para este facto reside na ausência de um quadro clínico específico associado à doença, mimetizando outras doenças e situações clínicas[15]; por outro lado, os portugueses parecem apresentar uma seroreactividade fraca e inespecífica, dificultando a avaliação imunológica laboratorial, mesmo perante um diagnóstico clínico e confirmação molecular positivos, contrariando o que se verifica no resto da Europa onde essa resposta é muito mais exuberante[16,17].

Do ponto de vista do diagnóstico, este é, essencialmente, clínico associado a uma história de exposição de picada pelo vector. Contudo, a informação fornecida pelo laboratório, baseada em testes serológicos e/ou moleculares, constitui um apoio fundamental permitindo um tratamento adequado e atempado destes doentes.

/ Caso clínico

Os autores descrevem o caso de um doente do género masculino, com 25 anos de idade, saudável até Março de 2010, altura em inicia quadro clínico de crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Foi internado, no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra, em Setembro de 2010. Após a primeira crise foi medicado, pelo médico assistente, com fenitoína 100 mg 3id e, posteriormente, com carbamazepina 400 mg 2id e levetiracetam 500 mg 2id, sem resposta clínica favorável, mantendo crises com a mesma frequência e características. O doente negava episódios de febre, mialgias, artralgias, cefaleias ou alterações cutâneas anteriores ao início dos sintomas bem como história da picada por carraça. O doente era pintor de profissão, residia em espaço urbano, sem contactos com animais, negando noção de picada por carraça. No dia da admissão encontrava-se apirético, consciente, orientado no tempo e no espaço, calmo e colaborante, sem défices da linguagem ou disartria, sem parésia facial ou parésia dos outros nervos cranianos, sem défices motores ou alterações da sensibilidade, sem rigidez da nuca e sem alterações no exame oftalmoscópico. Não apresentava outras alterações no exame objectivo, nomeadamente, alterações cutâneas. Analiticamente, não apresentava alterações significativas a nível de hemograma e bioquímica, com fórmula leucocitária normal, provas de função renal, hepática e tiroideia normais, e proteína C reactiva, ácido fólico e vitamina B12 dentro do limite da normalidade. O exame citoquímico do LCR revelou proteinorráquia (280 mg/dl), pleocitose linfocítica (261 mononucleares/mm3) e glicose normal. A pesquisa de bandas oligoclonais foi positiva no LCR e negativa no sangue. Os testes de ELISA para *B. burgdorferi* realizados no sangue e no LCR foram positivos (sangue: IgG 56.57 NTU, IgM 6.04 NTU, LCR: IgG 59.34 NTU, IgM 37.47 NTU) e posteriormente o *Western-blot* revelou-se também positivo, quer no sangue quer no LCR. A pesquisa de *Borrelia burgdorferi* por PCR no LCR foi negativa. No restante estudo efectuado destacam-se serologias negativas para Leptospira, Adenovírus, CMV, EBV, Coxsackie vírus, Enterovírus e Echovírus, quer no sangue quer no líquor. A pesquisa do Vírus Herpes Simples (HSV 1 e 2) por PCR revelou-se negativa e as culturas no LCR foram também negativas. O eletroencefalograma mostrou actividade paroxística bi-hemisférica do predomínio parieto-temporal. A RM-CE evidenciou hipersinal em DP/T2 e FLAIR e hipossinal em T1, sensivelmente simétrico afectando a protuberância anterior e lateral, com extensão aos pedúnculos cerebrais, com discreto realce leptomeníngeo após administração do contraste (figura 1). A terapêutica intravenosa com ceftriaxone 2g/dia foi feita durante 21 dias e houve necessidade de introdução de terapêutica anti-epilética com valproato de sódio 500 mg 3id

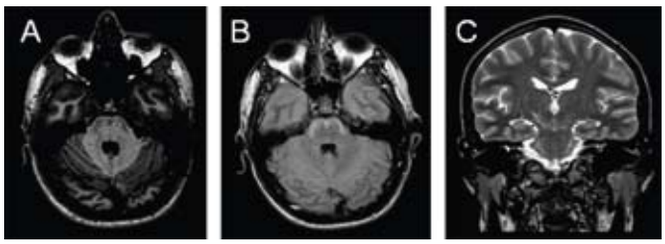


Figura 1 – Primeira RM CE, evidenciando envolvimento simétrico da protuberância anterior e lateral com extensão aos pedúnculos cerebrais: A – Imagem axial ponderada T1. B – Imagem axial ponderada em FLAIR. C – Imagem coronal ponderada em T2.

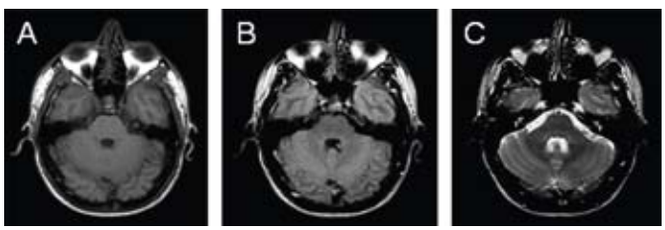


Figura 2 – RM CE do controlo (no fim do ciclo de antibioterapia com ceftriaxone), evidenciando resolução completa das alterações observadas na 1.ª RM-CE: A – Imagem axial ponderada em T1. B – Imagem axial ponderada em FLAIR. C – Imagem axial ponderada em T2.

assistindo-se a uma resolução completa das convulsões. Ao fim do ciclo de antibioterapia foi submetido a nova punção lombar e o exame citoquímico do LCR revelou melhoria significativa dos parâmetros (50 células mononucleares/mm3, proteínas, 90 mg / dl e nível de glicose 2,4 mmol /L). A RM-CE de controlo evidenciou resolução completa da alteração do sinal observada no 1.º exame (figura 2). No *follow-up* aos seis meses, o doente já se encontrava assintomático, com melhoria electroencefalográfica e o estudo do LCR não apresentava alterações.

/ Discussão

As complicações neurológicas da BL estão presentes em 10 - 15% dos casos não tratados[18,19].

A NB é, tipicamente, uma doença aguda, que se desenvolve, normalmente, em poucas semanas após a picada do vector [3], quer na presença ou na ausência do eritema migratório. Em adultos, esta doença manifesta-se como uma meningoradiculoneurite dolorosa e migratória (síndrome Garin-Bujadoux-Bannwarth) que desaparece, espontaneamente, num período de seis meses, e por uma paralisia facial uni ou bilateral. Estas manifestações podem ocorrer separadamente ou em associação.

Os quadros neurológicos na doença de Lyme são, no entanto, variados, estando descritos em particular: meningite asséptica, miosite e paralisia facial. Raramente ocorre parésia de outros pares cranianos, nomeadamente V, VI, IX e XI[20,21]. A paralisia



facial é a neuropatia mais comum na neuroborreliose, ocorrendo em 50% dos doentes, sendo, habitualmente, bilateral[22]. As manifestações neurológicas tardias apresentam maior gravidade nos grupos etários mais idosos. O envolvimento neurológico designado por encefalomielite borreliana progressiva, induz lesões graves e definitivas do sistema nervoso central, ao fim de vários anos, existindo, por vezes, sinais de tetraparésia espástica[23].

A encefalomielite de Lyme é uma complicação extremamente rara da BL[19].

A apresentação clínica deste doente ocorreu com crises convulsivas provocadas por meningo-encefalite asséptica. As convulsões no decurso de uma NB têm sido muito esporadicamente descritas[24, 25, 26, 27], a maioria das quais em crianças com lesões parenquimatosas ou em casos de meningoencefalite. Ainda mais incomum é o facto de este caso clínico se enquadrar numa NB crónica.

A infecção crónica do SNC pela *Borrelia* spp, embora muito rara, inclui manifestações mantidas ao longo, de pelo menos seis meses, tais como meningite crónica, encefalomielite e radiculomielite[3]. O diagnóstico não pode ser feito na ausência de pleocitose linfocítica, ocorrendo, tipicamente, com linfócitos activados com produção intratecal de anticorpos IgG no LCR. Outros dados que favorecem este diagnóstico incluem hiperproteinorráquia e presença de bandas oligoclonais. Os autores reforçam que a primeira crise convulsiva reportada pelo doente surgiu cerca de seis meses antes da ida ao hospital.

O diagnóstico da NB baseia-se também nos aspectos laboratoriais. Por serem microrganismos microaerofílicos, com crescimento lento e necessidades nutricionais complexas, os métodos culturais são normalmente ineficazes, apesar de serem os métodos *gold-standard* de especificidade de diagnóstico. Aliás, a sensibilidade destes métodos é altamente variável (<1% na artrite de Lyme até 70% no eritema migrante)[3].

O pedido de PCR para *B. burgdorferi* realizado na abordagem deste caso é questionável, pois sabe-se que na BL europeia, a espiroquetémia é transitória e as espiroquetas são dificilmente isoladas das amostras, pelo que os métodos de biologia molecular não são tão úteis[3].

A serologia é, normalmente, o primeiro passo na abordagem diagnóstica da BL, sendo as amostras facilmente obtidas e os testes actuais mais sensíveis e específicos .[28] A pesquisa de anticorpos específicos (IgM ou IgG) anti-*B. burgdorferi* por exames serológicos, tais como ELISA e a imunofluorescência indirecta (IFI), é útil em todas as manifestações clínicas excepto nos estádios iniciais de doença e no eritema migratório. Além disso, a seroconversão pode estar ausente pois o início precoce da antibioterapia pode afectar a produção de anticorpos. Por outro lado, uma serologia positiva pode persistir por meses, ou anos, apesar do tratamento eficaz da infecção; como tal o *follow-up* do título de anticorpos não é uma abordagem segura para monitorizar estes doentes .[29] O "algoritmo serológico" usado na Europa envolve um teste de *screning* inicial (normalmente ELISA) seguido de *Western-blot* (teste mais sensível e específico*)* para amostras positivas ou equívocas. Em doentes com NB, o exame do LCR é necessário para demonstrar a pleocitose linfocítica e alterações inflamatórios de lesão da barreira hemato-encefálica (BHE).[3] De facto, cerca de 80% dos doentes com NB apresentam um gradiente da albumina LCR/soro elevado, indicador de lesão da BHE[30], o que se verificou neste doente.

A análise de amostras emparelhadas do soro e do LCR obtidas simultaneamente são a chave para determinar o índex de anticorpo LCR/sangue (IA). Um IA positivo com sinais típicos inflamatórios no LCR confirma o diagnóstico clínico de NB.[3] Este doente apresentava um IA para IgM de *B. burgdorferi spp* de 6,2, o que associado à pleocitose linfocítica, lesão da BHE, hiperproteinorráquia e bandas oliglonais no LCR positivas confirmam o diagnóstico clínico de NB.

De acordo com alguns estudos, até 30% dos casos de NB podem apresentar um IA para *B. burgdorferi spp* negativo. Nestes casos, os achados clínicos típicos, a presença de anticorpos IgM e IgG para *B. burgdorferi* séricos, uma pleocitose no LCR e uma resposta favorável à antibioterapia são necessários para o diagnóstico de NB.[31, 32]

A terapêutica recomendada para o tratamento da neuroborreliose é ceftriaxone, 2g/dia, por via IV de 21 a 28 dias, apesar de haver outras opções terapêuticas, tais como a cefotaxima 2g/dia, IV, ou penicilina cristalina, 18-24 milhões de unidades/dia, IV, divididas em

seis doses diárias, durante 21 a 28 dias ou a doxicilina[33]. Um estudo multicêntrico, duplamente cego e aleatorizado em nove hospitais do sul da Noruega[34], demonstrou que a doxiciclina oral foi tão eficaz quanto o ceftriaxone no tratamento de doentes europeus com NB, dado os seus excelentes resultados *in vitro* contra a *B. burgdorferi*, com boa penetração no SNC e excelente biodisponibilidade oral. A variabilidade das genoespécies entre a Europa e a América do Norte faz com que haja diferentes apresentações clínicas mas também diferentes achados laboratoriais e susceptibilidade aos antibióticos, pelo que a eficácia clínica da doxiciclina oral na NB europeia poderá não ser extrapolada para a América do Norte[34]. Tal como noutros estudos, estes investigadores demonstraram que a melhoria clínica é lenta e que continua após terminar o curso completo de antibioterapia. Alguns autores são críticos em relação ao uso da doxiciclina oral no tratamento da NB com envolvimento parenquimatoso ou nos doentes com outras manifestações neurológicas graves[33].

Os autores pretendem realçar, com este caso clínico, de neuroborreliose tardia, a ausência de qualquer sequela clínica no doente. De facto, 13% referem sintomas inespecíficos (fadiga, irritabilidade, distúrbios do sono, da concentração ou da memória) recorrentes ou persistentes por mais de seis meses após tratamento apropriado – síndrome pós-Lyme. Não há evidência científica que comprove que a persistência da espiroqueta seja responsável por esta síndroma, nem tão pouco que a antibioterapia prolongada seja a solução adequada. O tratamento sintomático é recomendado[30, 35].

/ Conclusão

Neste caso clínico, os autores não encontraram a tríade clássica de NB, nem o eritema migratório, que é o pródromo característico, nem os achados imagiológicos típicos.
Este caso reforça a importância da suspeita clínica da doença de Lyme em doentes que se apresentam com meningite/meningoencefalite/crises convulsivas crónicas, mesmo na ausência de atingimento sistémico desta doença.

A doença é, raramente, fatal, porém pode adquirir grande morbilidade e elevada mortalidade, se não for diagnosticada e tratada precocemente. Esta entidade nosológica deve ser considerada uma doença emergente e ser questionada durante a abordagem de um doente com a sintomatologia acima descrita.

/ Bibliografia

1. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science. 1982; 216 (4552): 1317-9

2. Johnson RC, Schimd GP, Hyde FW, Steigerwalt AG, Brenner DJ. Borrelia burgdorferi spp.: etiologic agent of Lyme disease. Int J Syst Bacteriol. 1984; 34: 496-7

3. Stanek GS, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, Guy E, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect. 2011; 17: 69-79

4. Berger SA, Samish M, Kletter Y, Tinghitella T, Heering S, Edberg SC. Lyme disease acquired in Israel: report of a case and studies of serological cross reactivity in relapsing fever. Isr J Med Sci. 1993; 29: 464-5

5. Bennett CE. Ticks and Lyme disease. Adv Parasitol. 1995; 36: 343-405

6. David de Morais JA, Filipe AR, Nuncio MS. Doença de Lyme em Portugal: caso clínico. Rev Port D Infec. 1989; 12: 261-74

7. Nuncio MS, Péter O, Alves MJ, Bacellar F, Filipe AR. Isolamento e carcterização das borrelias de Ixodes ricinus L em Portugal. Rev Port Doençs Infecciosas. 1993; 16: 175-9

8. Collares-Pereira M, Couceiro S, França I, Kurtenback K, Schafer SM. First isolation of Borrelia lusitaniae from a human patient. J Clin Microbiol. 2004; 42: 1316-8

9. Direcção-Geral da saúde (DGS). Doenças de Declaração Obrigatória-2004-2008, Lisboa 2010 (http://www.dgs.pt/)

10. Casimiro E, Calheiros J, Santos FD, Kovats S. National assessment of human health effects of climate change in Portugal: approach and key findings. Environ Health Perspect. 2006; 114: 1950-6

11. Stanek G, O'connel S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstro M, et al. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr. 1996; 108: 741-7

12. Franca I. Borreliose de Lyme: uma introdução à doença. Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. 2005; 8 (Supl): 11-39

13. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol. 2009; 37: 51-110

14. Lopes de Carvalho I, Núncio MS. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis at the Portuguese National Institute of Health (1990-2004). Euro Surveill. 2006; 11: 257-60

15. Collares-Pereira M, Franca I. Borreliose de Lyme: Ocorrência em Portugal. Trabalho da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. 2000; 58 (Suppl): 107-116

16. Collares-Pereira M., Vieira ML. O laboratório face à Borreliose de Lyme – que intervenção? Trabalho da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. 2000; 58: 85-92

17. Couceiro S, Baptista S, Franca I, Gonçalves L, Vieira ML, Collares-Pereira M. Cultura vs PCR: que apoio ao diagnóstico de Borreliose de Lyme? Acta Reumatol Port. 2003; 28: 77-82

18. Weder P, Wiedersheim B, Matter L, Steck A, Otto F. Chronic progressive involvement in Borrelia burgodorferi infection. J Neurology. 1987; 234: 40-3

19. Hildenbrand P, Craven D.E, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. Am J Neuroradiol. 2009; 30: 1079-7

20. Pachener AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis and radiculitis. Neurology. 1985; 35: 47-53

21. Meier C, Grahmann F, Engelhardt A, Dumas M. Peripheral nerve disorders in Lyme-borrelioses. Acta Neuropathol. 1989; 79: 271-8

22. Vázquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuro-psychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Pediatrics. 2003; 112 (2): 93-7

23. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. Mol Med. 2008; 14: 205-12

24. Feder HM, Zalneraitis EL, Reik L. Lyme disease: acute focal meningoencephalitis in a child. Pediatrics. 1988; 82: 931- 4

25. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr. 1993; 386 (Suppl) : 1-75

26. Wilke M, Eiffert H, Christen H, Henefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. Arch Dis Child. 2000; 83: 67-71

27. Baumann M, Birnbacher R, Koch J, Strobl R, Rostasy K. Uncommon manifestations of neuroborreliosis in children. Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14: 274-7

28. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel V. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007; 49: 13-21

29. Mullegger RR, Glatz M. Is serological follow-up useful for patients with cutaneous Lyme borreliosis? Curr Probl Dermatol. 2009; 37: 178-82

30. Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis – an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. Clin Microbiol Infect. 2010; 16: 1245-51

31. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, Seze J, Martino S, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology. 2007; 69: 953-8

32. Bennet R, Lindgren V, Wirgart BZ. Borrelia antibodies in children evaluated for Lyme Neuroborreliosis. Infection. 2008; 36(5): 463-6

33. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED. The clinical assessment, treatment and prevention on Lyme disease: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1089-134

34. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomized trial. Lancet. 2008; 7: 690-5

35. Feder HM, Johnson BJ, O´Connell S, Shapiro D, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic" Lyme disease. N Engl J Med. 2007; 357: 1422-30

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Aspergilose Invasiva em doente transplantado de medula óssea por linfoma Não-Hodgkin

Invasive Aspergillosis in bone marrow transplanted patient with Non-Hodkin's lymphoma

/ L. Cabezuelo[1] / S. Caetano[2] / R. Sá[3] / I. Ramos[4] / R. Afonso[5] / A. Santos[6] / Saraiva da Cunha[7]

[1] Interna de Internato Complementar de Medicina Interna
[2] Interna de Internato Complementar de Infecciologia.
[3] Assistente Hospitalar de Infecciologia
[4] Assistente Hospitalar Graduada de Infecciologia
[5] Assistente Hospitalar Graduado de Hematologia
[6] Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna
[7] Director do Serviço de Doenças Infecciosas

Correspondência:
Lourdes Cabezuelo
e-mail: lourdesmed23@hotmail.com

/ Resumo

O género *Aspergillus* pode ser responsável por micoses sistémicas graves, sendo o *A. fumigatus* o agente etiológico em 78% dos casos. Estas infecções podem ser fatais no contexto de imunossupressão tais como: neutropenia grave e de longa duração, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), corticoterapia prolongada ou transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).
Os autores apresentam o caso clínico de um doente internado no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) por aspergilose invasiva, com antecedentes de Linfoma não Hodgkin (LNH) folicular tratado com Quimioterapia (QT) e autotransplante de Medula Óssea (MO). Apresentava hipogamaglobulinémia associada à doença linfomatosa e encontrava-se sob imunoterapia (anti CD20) por um período prolongado.

Palavras-chave: Aspergilose invasiva, *Aspergillus*, imunossupressão, Linfoma não-Hodgkin.

/ Abstract

The genus Aspergillus may be responsible for serious systemic fungal infections, and A. fumigatus, is the etiological agent in 78% of cases. These infections can be fatal in the context of immunosuppression such as severe neutropenia and infection with human immunodeficiency virus, prolonged corticosteroid therapy or allergenic hematopoietic stem cells transplantation.
The authors report the case of a patient admitted to the Infectious Disease Department of the University Hospital of Coimbra (HUC) for invasive aspergillosis, with a history of non-Hodgkin's follicular lymphoma treated with chemotherapy and bone marrow auto-transplant. He had hypogammaglobulinaemia associated with lymphomatous disease and was under immunotherapy (anti CD20) for an extended period.

Palavras-chave: *Invasive aspergillosis, Aspergillus, immunosuppression, non-Hodgkin's lymphoma*

/ Introdução

A aspergilose invasiva é uma infecção grave e potencialmente letal. Apresenta como factores predisponentes situações responsáveis por deficiência imunitária do hospedeiro, de que são exemplo: a neutropenia, o transplante de células progenitoras hematopoiéticas, o transplante de órgão sólido (TOS), a infecção por VIH/SIDA e a doença granulomatosa, entre outras[1, 2, 3, 4].
O desenvolvimento de uma infecção por *Aspergillus* depende da interacção de 3 factores: virulência do fungo, quantidade do inóculo infectante e o estado imunológico do doente[2].
De entre as diferentes espécies, o *Aspergillus fumigatus* é um fungo filamentoso constituído por conídio e esporos curtos, responsável por 78% dos casos conhecidos de aspergilose; a sua capacidade infectante deve-se à melhor adaptabilidade à temperatura do corpo humano, à resistência ao *stress* oxidativo e à pequena dimensão dos esporos (capazes de alcançar os espaços alveolares). A sua transmissão ao Homem ocorre por inalação.
O isolamento de *Aspergillus* em secreções respiratórias num doente imunodeprimido tem um elevado valor preditivo positivo para aspergilose, mas deve ser sempre considerada a possibilidade de contaminação da amostra ou de colonização do tecido afectado[2, 3, 5].
O diagnóstico definitivo é feito por biópsia tecidular, demonstrando invasão por hifas e cultura positiva para *Aspergillus spp*.[6,7,8]. São poucos os ensaios aleatorizados sobre o tratamento da aspergilose, mas a forma invasiva não tratada tem uma mortalidade de 100%.[2] Segundo as orientações terapêuticas mais recentes o voriconazol é considerado o tratamento de primeira linha, apesar das reacções adversas que lhe estão associadas[1, 9, 10, 11, 12].

/ Caso clínico

Homem de 48 anos, casado, administrativo, com antecedentes de LNH folicular diagnosticado em 1997, submetido a 8 ciclos de quimioterapia com protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona) com remissão completa, mantendo corticoterapia com prednisolona oral 60 mg/dia. Em 2002 apresentou a primeira recidiva do LNH tratada com protocolo ESHAP (etoposido, metilprednisolona, cisplatina, citarabina) e transplante autólogo de MO; nessa altura cumpriu a terapêutica profilática de infecções oportunistas durante 4 meses (2003). Após dois anos, apresenta nova recidiva do linfoma e reiniciou quimioterapia, tendo sido re-induzido com 6 ciclos de fludarabina, mitoxantrone e dexametasona, com remissão completa. Após 4 meses foi confirmada nova recidiva, com doença extensa, tendo sido re-induzido com 7 ciclos de protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido); por apresentar remissão parcial continuou tratamento com protocolo R-DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatina, combinado com rituximab), tendo cumprido 5 ciclos com remissão completa. Em Janeiro de 2007 iniciou tratamento de manutenção com Rituximab (anti CD20) cada 3 meses. Em Maio de 2007 tinha realizado obras em casa (alteração de pavimento e remoção da alcatifa). Cerca de 5 semanas depois iniciou quadro de tosse seca, irritativa, persistente, de predomínio nocturno, alternando com episódios intermitentes e auto-limitados de tosse produtiva com expectoração muco-purulenta, temperaturas sub--febris e sudorese nocturna. Em virtude destas queixas foi medicado com vários ciclos de antibioterapia empírica, apenas com melhorias transitórias do quadro. Em Agosto de 2007, por manter as recorrências dos quadros respiratórios febris, foi referenciado à Consulta de Pneumologia, tendo realizado então a primeira broncofibroscopia (BFO) com colheita de lavado bronco-alveolar (LBA) e aspirado brônquico (AB) para estudo microbiológico. Efectuou também telerradiografias do tórax e tomografia computorizada (TC) torácica. Nesta data os estudos microbiológicos (quer da expectoração quer do LBA foram negativos e os exames imagiológicos também não revelaram alterações. No entanto, em Janeiro de 2008, a manutenção do quadro febril e das queixas respiratórias motivou a realização de nova TC torácica (fig. 1) que permitiu evidenciar duas opacidades com centro denso e halo em vidro despolido no lobo superior direito, alterações sugestivas de infecção fúngica. As culturas de expectoração (repetidas nesta altura) foram positivas para *A. Fumigatus,* sendo

as hemoculturas negativas. Devido à hipogamaglobulinemia associada à doença, encontrava-se medicado com terapêutica de substituição com Imunoglobulina (1 UI/Kg/mês ev). Foi pedida a colaboração do Serviço de Doenças Infecciosas para tratamento do doente e vigilância clínica em internamento. Já neste serviço iniciou terapêutica antifúngica com voriconazol (1.ª administração de 6 mg/kg ev 12/12h, seguida de 4 mg/kg ev 12/12h).

No início do internamento no Serviço de Doenças Infecciosas, o doente referiu sensação incomodativa de corrimento nasal posterior, o que motivou a realização de TC nasal e dos seios nasais e perinasais (Figs. 2 e 3); as alterações reveladas por este exame (discreta hipertrofia da mucosa de revestimento de algumas células do labirinto etmoidal e de ambos os seios maxilares bem como preenchimento do seio esfenoidal) motivaram o pedido de colaboração do Serviço de Otorrinolaringologia (ORL) dos HUC.

Foi observado por ORL e submetido a rinoendoscopia. Realizaram-se colheitas de secreções por aspiração dos diferentes seios perinasais tendo havido identificação de *Aspergillus flavus* em cultura do aspirado dos seios frontais. Durante o internamento e sob terapêutica com voriconazol, a vigilância das provas da função hepática permitiu identificar alterações quer das transaminases (AST e ALT) quer da gama glutamil-transferase (GGT). Esta alteração das enzimas hepáticas, obrigou à redução da dose inicial do fármaco (Quadro I).

Ao 43.º dia de terapêutica antifúngica o doente teve alta para o domicílio, apirético e sem queixas, nomeadamente respiratórias. Mantinha terapêutica com voriconazol (200 mg 2id) e foi orientado para consulta externa de Infecciologia. Do seguimento em consulta de Infecciologia salienta-se a manutenção de valores elevados de GGT (30 vezes o limite superior da normalidade), que obrigou a um reajuste da dose do voriconazol (para 200 mg id). Aos 6 meses de tratamento (Dezembro de 2008) realizou Exames Complementares de Diagnóstico (ECD) de controlo: TC torácica (que evidenciou apenas bronquiectasias cilíndricas em todos os lobos) e TC dos seios da face (Figs. 4 e 5) que documentou manutenção do preenchimento tecidular do seio esfenoidal esquerdo e aumento do espessamento mucoso dos seios maxilares, sobretudo à direita. Reavaliado em consulta de ORL, realizou rinoscopia e esfenoidectomia para permitir a drenagem dos seios perinasais (*Aspergillus flavus* em cultura do aspirado). A monitorização electrocardiográfica do doente durante o seu acompanhamento em consulta, nunca relevou alterações compatíveis com efeitos colaterais do voriconazol, nomeadamente, prolongamento do intervalo QT. Após um ano de terapêutica antifúngica (Junho de 2009) realizou nova TC torácica de controlo que não evidenciou quaisquer alterações de relevo e a TC do seios nasais mostrou a manutenção do preenchimento tecidual do seio esfenoidal esquerdo, mas, com redução do material hiperdenso em relação com TC anterior.

/ Discussão

As infecções por *Aspergillus* têm crescido em importância nos últimos anos. Entretanto, a maioria dos estudos concentraram-se em *Aspergillus fumigatus*, a espécie mais prevalente em determinados locais e hospitais. *Aspergillus flavus* é mais comum no ar do que *A. fumigatus*, por razões pouco claras. Depois de *A. fumigatus*, *A. flavus* é a segunda principal causa de aspergilose invasiva e é a causa mais comum de infecção superficial. Experimentação em ratos mostra que *A. flavus* é cem vezes mais virulento do que *A. fumigatus* em termos de inóculo necessário[15].

O isolamento de *Aspergillus fumigatus* nas secreções não significa que seja necessariamente um agente de infecção. Podendo tratar-se de um contaminante, o quadro clínico poderia assim ser devido ao *Aspergillus flavus* e não ao *Aspergillus fumigatus*. De facto, embora o doente fosse um doente de risco para aspergilose invasiva, não se deve limitar a investigação a um isolamento nas secreções, pelo contrário, deve-se analisar as culturas das secreções respiratórias em conjunto com o contexto clínico do doente.



Figura 1: TC torácica com opacidade com centro denso e halo em vidro despolido.

QUADRO I – EVOLUÇÃO DAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA SOB TERAPÊUTICA COM VORICONAZOL

	D1	D4	D8	D11	D12	D14	D18	D25	D34	D39	D43
AST	37	40	109	96	86	96	69	50	42	32	45
ALT	26	26	124	148	117	110	100	62	53	28	43
FA	79	90	130	190	175	174	156	133	134	118	116
GGT	77	98	736	1072	1093	1299	1303	1043	993	599	603
LDH	403	401	360	316	367	662	291	269	331	308	292
BT	0.9	0.6	0.8	0.9		1.0	0.8	0.7	0.8	0.5	0.5

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamil transferase; LDH: desidrogenase láctica; BT: bilirrubina total

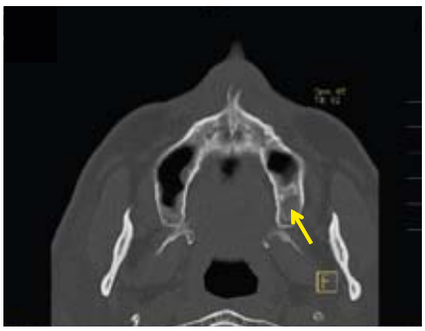


Figura 2: TC nasal e dos seios nasais e perinasais com hipertrofia da mucosa dos seios maxilares.

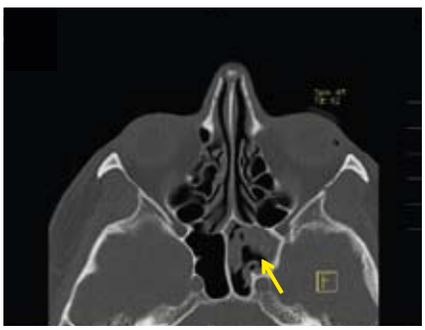


Figura 3: TC nasal e dos seios nasais e perinasais com hipertrofia da mucosa do seio esfenoidal.

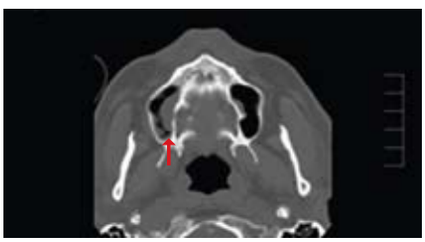


Figura 4: TC controlo dos seios da face com espessamento do seio maxilar.

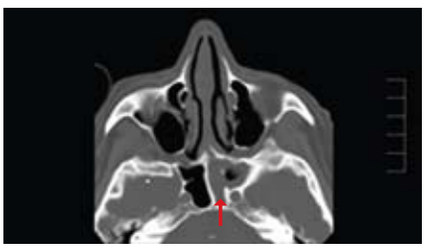


Figura 5: TC controlo dos seios da face com preenchimento do seio esfenoidal.

No presente caso, o diagnóstico foi baseado na clínica, na história epidemiológica, semiologia imagiológica e resultados dos estudos microbiológicos da expectoração e aspirado dos seios perinasais. Com efeito, a presença de opacidades "com centro denso e halo em vidro despolido" esboçando "sinal do halo" no lobo superior direito, evidenciadas pela TC torácica, é muito sugestiva de etiologia fúngica (nomeadamente por *Aspergillus). Tanto as culturas da expectoração como do aspirado dos seios perinasais foram positivas para fungos deste género; salienta-se, no entanto, a identificação de duas espécies distintas nos diferentes locais de colheita e diferidas no tempo: A. fumigatus na cultura de expectoração (nas primeiras colheitas de expectoração)* e *A. flavus no aspirado dos seios perinasais (após ter iniciado terapêutica foi observado por ORL e submetido a rinoendoscopia com colheitas de secreções por aspiração dos diferentes seios perinasais). A incidência da aspergilose invasiva mista por A. flavus e A. fumigatus é desconhecida, podendo ser subestimada*[13].

Nos últimos anos, utiliza-se o teste de antigénio do galactomanano para o diagnóstico da aspergilose, tendo uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 100% com uma eficácia global de diagnóstico do 87%. Recentemente concluiu-se que o título de antigénio do galactomanano correlaciona-se com a evolução clínica, sendo útil para avaliar o tratamento e a possibilidade de associar um segundo antifúngico[14]. *No nosso caso não foi possível aplicá-lo por não estar disponível no laboratório do nosso Hospital.*

O quadro clínico descrito é compatível com aspergilose invasiva, uma vez que, de acordo com as linhas de orientação diagnóstica e terapêutica actuais,[9] o isolamento de *Aspergillus sp.* na expectoração ou LBA deve ser considerado como representativo de doença invasiva em doentes neutropénicos sintomáticos, com achados radiológicos sugestivos ("sinal do halo" ou "sinal do ar em crescente"), o que sucedeu neste caso clínico. O doente iniciou terapêutica com voriconazol de acordo com as orientações da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas publicadas em 2008[9]. As alterações das provas de função hepática encontradas foram atribuídas a toxicidade farmacológica, que, pela sua gravidade, condicionaram o ajuste posológico do fármaco. O doente cumpriu tratamento durante um ano com monitorização analítica e electrocardiográfica. Embora o diagnóstico definitivo de aspergilose invasiva se estabeleça por biópsia tecidular (com demonstração de invasão por hifas e cultura positiva para *Aspergillus spp*), na presente situação não foi realizado estudo histológico, dado que, num contexto de imunossupressão evidente, os resultados dos ECD não invasivos permitiram confirmar o diagnóstico.

/ Conclusão

A apergilose invasiva é a maior causa de morbilidade e mortalidade em doentes gravemente imunodeprimidos; entre os factores predisponentes salienta-se a neutropenia marcada, não só inerente à patologia (tumoral, infecciosa) mas também secundária aos tratamentos imunosupressores a que estes doentes são submetidos (TCPH, TOS, QT, entre outros); não menos importantes são os défices imunitários secundários que surgem em muitos dos casos (hipogamaglobulinémia, por exemplo) e as terapêuticas de manutenção e de longa duração que exigem. Entre as infecções fúngicas, a aspergilose é a mais comum, com uma incidência estimada de 1 a 9% e mortalidade de 55 a 92% nos diferentes tipos de imunossupressão[2, 4, 8]. O voriconazol é considerado o antifúngico de primeira linha para o tratamento da aspergilose invasiva, pela sua eficácia comprovada para fungos do género *Aspergillus*.[9] Apesar das reacções adversas que lhe são atribuídas, a sua utilização por tempo prolongado neste doente - um ano - apenas se complicou de hepatotoxicidade, controlada com o ajuste da dose do fármaco. A sua biodisponibilidade (96% em jejum) e boa distribuição tecidular permitiram a opção pela via oral, após um período inicial de terapêutica endovenosa, facilitando o tratamento em ambulatório[1, 9, 10, 11, 12].

/ Bibliografia

1. Doctor fungus. org [Internet]. Rex JH, McGinnis M, Arikan S, Rodríguez-Lopez A, Kirsch M: Lições Aprendidas a partir do site DoctorFungus, Inc.; c2001-12 [updated 2002 September 12].
Available http: // www.doctorfungus.org

2. Renaud G, Gourang PP, David S, Robert AB. Invasive Aspergillosis: Case Report and Review of the Approach to Diagnosis and Treatment. Clin Pulm Med. 2007;14: 197-205.

3. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive Aspergillosis. Drugs. 2007; 67:1567-1601.

4. Stefan N., Georg M. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. Ann Hematol. 2006; 85: 345-356.

5. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. Med Mycol. 2005; 43: 147-154.

6. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. Clin Infect Dis. 2007; 44:373-379.

7. Muñoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspects. Clin Microbiol Infect. 2006; 12: 24-39.

8. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive Aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 707-717.

9. Walsh JT, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr K A, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-360.

10. Georg M., Antje Haas. Voriconazole: a broad spectrum triazole for the treatment of serious and invasive fungal infections. Future Microbiology. 2007; 1: 365-385.

11. Lewis JS, Boucher HW, Lubowski TJ, Ambegaonkar AJ, Day DL, Patterson TF. Cost Advantage of Voriconazole over Amphotericin B Deoxycholate for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis. Pharmacotherapy. 2005; 25: 839 -846.

12. Baddley JW, Pappas PG. Antifungal Combination Therapy: clinical potential. Drugs. 2005; 65: 1461-1480.

13. Xavier M, Pasqualotto AC, Sales MP, Severo C, Camargo JJ, Severo LC. Rev Iberoam Micol. 2008; 25: 176-178.

14. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of Circulating Galactomannan Screening for Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients, J Infect Dis 2002; 186:1297-306.

15. Hedayati MT, Pasqualotto AC, Warn PA, Bowyer P, Denning DW. Aspergillus flavus: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. Microbiology. 2007; 153: 1677–1692.

RPDI
Janeiro > Abril 2012 / Vol. 8 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Infecção por vírus *West Nile* (Flavivírus) em Portugal

Considerações acerca de um caso clínico de síndrome febril com exantema

West Nile virus (Flavivirus) infection in Portugal

Considerations about a clinical case with febrile syndrome and rash

/ M. J. Alves[1] / J. M. D. Poças[2] / T. Luz[1]
/ F. Amaro[1] / L. Zé-Zé[1] / H. Osório[1]

[1] Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas Dr. Francisco Cambournac / Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
[2] Centro Hospitalar de Setúbal, Hospital S. Bernardo EPE

Correspondência:
M. J. Alves
CEVDI/INSA Av. Liberdade, 5
2965-575 Águas de Moura
Telefones: 265 912 222 – 265 938 290
Fax: 265 912 155
e-mail: m.joao.alves@insa.min-saude.pt

/ Resumo

O vírus *West Nile* (WN) é um flavivírus transmitido por mosquitos e agente etiológico de febre e de doença neuroinvasiva. O vírus WN mantém-se na natureza em ciclos enzoóticos que envolvem mosquitos ornitofílicos, como vectores primários, e algumas espécies de aves como reservatório primário.

A sua presença em Portugal é conhecida, surgindo esporadicamente alguns casos de infecção em equinos e humanos. Em 2010 foi identificado um caso humano na região sul de Portugal, tendo sido o único caso humano detectado em toda a época de actividade de mosquitos nesse ano.

Neste caso a paciente apresentava quadro febril com hiperpirexia muito irregular, por vezes com calafrios e picos de febre superiores a 39ºC, cefaleias, mialgias, adinamia e astenia acentuada, adenomegalias volumosas e dolorosas na região cervical, assim como exantema eritematoso difuso com maior expressão no tronco. Os exames laboratoriais identificaram seroconversão de anticorpos IgM contra o vírus *West Nile*.

Palavras-chave: vírus *West Nile;* síndrome febril; zoonoses.

/ Abstract

West Nile virus is a flavivirus transmitted by mosquitoes and the etiologic agent of West Nile fever and neuroinvasive illness. The virus is maintained in nature in enzootic cycles involving ornithophilic mosquitoes as primary vectors, and some species of birds as primary reservoirs.

West Nile virus presence in Portugal is well known emerging, sporadically, cases of infection in horses and humans. In 2010 a human case was identified in southern Portugal. This was the only human case detected by the National Institute of Health in the mosquito activity period in this year.

In this case the patient had fever with very irregular hyperpyrexia, with peaks above 39ºC, occasionally chills, headache, myalgia, malaise and accentuated weakness, painful lymphadenopathy in the cervical region, as well as a diffuse erythematous rash on the trunk. The laboratory findings included IgM antibodies seroconversion against West Nile virus.

Key-words: *West Nile virus; fever; zoonosis.*

/ Introdução

O vírus *West Nile* (WN) é um vírus do género *Flavivirus* (família *Flaviviridae*) constituído por cerca de 70 vírus, a maior parte deles transmitidos por mosquitos ou carraças.

À semelhança dos outros flavivírus, o virião de WN é esférico, com 40 a 60 nm de diâmetro. O genoma, de ARN monocatenário de polaridade positiva, é envolvido por um nucleocápside com simetria icosaédrica, rodeado por membrana e invólucro em bicamada lipídica, com origem na célula hospedeira. São reconhecidas estirpes de duas linhagens genéticas, nomeadamente a linhagem 1 detectada na Europa, América do Norte, Ásia, África e Austrália e a linhagem 2 identificada na África subsaariana e Madagáscar[1].Em 2010 a linhagem 2 foi identificada, pela primeira vez na Europa, num surto ocorrido na Grécia com 191 casos e 32 mortos[2].

O vírus WN mantém-se na natureza em ciclos enzoóticos que envolvem mosquitos ornitofílicos, como vectores primários, e algumas espécies de aves como reservatório primário. Acidentalmente os mosquitos podem transmitir o vírus a equinos e humanos. Existem vários relatos de infecções humanas associadas a transplantes e doações de sangue[3, 4, 5, 6]. Muitas espécies de aves, inclusivamente migratórias, e de mosquitos, sobretudo do género *Culex,* têm sido identificadas como reservatórios e vectores de WN, o que provavelmente tem contribuído para a ampla distribuição geográfica do vírus e consequentemente da patologia em animais e humanos.

O período de incubação da infecção por WN varia, normalmente entre três e 15 dias após a picada do mosquito vector. Cerca de 80% das infecções humanas por vírus WN são assintomáticas, nas restantes pode haver uma síndrome febril com início súbito durante dois a cinco dias, com cefaleias, mialgias, mal-estar, náuseas e vómitos, por vezes com exantema maculopapular ou roseolar[7]. Em 1% das infecções pode haver sintomas neurotrópicos como meningite, meningoencefalite ou mielite, geralmente associados a febre elevada. Outras apresentações neurotrópicas incluem ataxia e sinais extrapiramidais, poliradiculite, convulsões e nevrite ocular[8, 9]. A fraqueza muscular é referida na maior parte das apresentações clínicas.

Em Portugal há evidências que o vírus WN se mantém em ciclos epizoóticos e que tem capacidade para infectar seres humanos esporádica e inesperadamente.

Nos primeiros estudos em arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes) em Portugal, realizados a partir dos anos 60, num inquérito epidemiológico foram identificadas 0,5% de positivos para WN por seroneutralização,[10] em 1649 indivíduos saudáveis, sobretudo dadores de sangue. O vírus WN Roxo, linhagem 1, foi isolado de mosquitos da espécie *Anopheles maculipennis* s.l.[11], na mesma região, muito próximo da barragem do Roxo, em Aljustrel, e, ainda na mesma região, foram identificados sete cavalos com anticorpos neutralizantes contra o vírus WN, em 24 equinos sobreviventes de um surto de encefalomielite equina ocorrido anos antes[12, 13].

No Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (CEVDI/INSA), o diagnóstico laboratorial de rotina para arbovírus foi estabelecido em 1996[14]. A presença do vírus WN não foi identificada em amostras humanas até 2004; nesse ano foram diagnosticados dois casos, relacionados, em turistas que teriam permanecido na região sul do país[15]. Na mesma região, e na mesma época, o vírus, linhagem 1, foi isolado de mosquitos *Culex pipens* s.l. e *Cx. univittatus*[16]. A Administração Regional de Saúde do Algarve desenvolveu, com o CEVDI/INSA, um programa de vigilância de vectores do vírus WN, nos dois anos subsequentes à identificação dos casos humanos, e realizou um inquérito epidemiológico na região em que não foram identificados mosquitos infectados com vírus WN, nem outros casos humanos.

Em Julho de 2010 foi identificado um novo caso humano de infecção por vírus WN.

/ Caso Clínico

Evolução Clínica

No dia 9 de Julho de 2010, AMPCP, sexo feminino, 55 anos de idade, foi observada no SU do Hospital São Bernardo (HSB), Setúbal, por um quadro clínico de febre, exantema cutâneo e poliadenopatias.

Apresentava antecedentes de hábitos tabágicos acentuados (20 cigarros/dia), HTA medicada com um diurético tiazídico desde há cerca de um ano, episódios irregulares de úlceras da mucosa oral (< de 3/ano, e não acompanhados por outras queixas, nomeadamente fenómeno de patergia, olho vermelho, artralgias, artrite, ou tromboses venosas).

O quadro febril tinha três semanas de evolução e era caracterizado por hiperpirexia muito irregular, por vezes com calafrios e picos superiores a 39ºC, que se mantinham ao longo do tempo não melhorando com a medicação prescrita (analgésicos, anti--piréticos e anti-inflamatórios não esteróides). A paciente referia cefaleias, mialgias, adinamia e astenia acentuadas, acompanhadas de adenomegalias volumosas e dolorosas na região cervical que surgiram na semana anterior, assim como exantema cutâneo não pruriginoso e de aspecto eritematoso difuso com maior expressão no tronco, seguido de descamação da pele das mãos. Dois dias antes de recorrer ao SU verificou uma diminuição brusca do tamanho das adenomegalias.

Na observação clínica no SU realça-se a presença de exantema eritematoso com predomínio no tronco, confluente, embora evanescente, ausência de hepato-esplenomegalia, adenomegalias ou febre, sendo a observação cardíaca e pulmonar, assim como o exame neurológico, normais.

Residia em meio rural, referiu ingestão de água de poços e contacto regular com cães e gatos. Desde o início do Verão referia ter sido muito picada por mosquitos nas imediações da sua residência, negando viagens, designadamente a países tropicais, nos últimos 12 meses.

Tinha consultado vários médicos e realizados diversos exames auxiliares de diagnóstico, de cujos resultados se realçam: auto--anticorpos marcadores das vasculites e conetivopatias todos negativos, complementos normais, Widal e serologia da Brucelose também negativos, hemograma (L: 21100 com N 80%, P 400000), VS 16, serologias (CMV: IgG+ e IgM -, EBV: IgG + e IgM -, HSV 1e2: IgG e IgM negativos, HIV 1 e 2 negativos) e radiografia do tórax sem alterações significativas.

Dos exames então realizados no SU realçava-se hemograma, glucose, função renal e hepática, coagulação e gasimetria normais, ionograma com hipocaliémia (K 2,9 mEq/l) e PCR de 5,9 mg/100ml. Por suspeita de eventual zoonose foram pedidos testes ao CEVDI/INSA.

Teve alta para o Hospital de Dia de Infecciologia medicada com cloreto de potássio retard PO e vigilância clínica, com indicação para realizar hemoculturas caso voltasse a apresentar picos de febre superiores a 38ºC.



Uma semana depois, já na consulta externa, a doente mantinha quadro de febrícula (sem picos de hiperpirexia superiores a 38ºC), astenia a adinamia muito marcadas e ligeiras mialgias, tendo-se tomado conhecimento de uma serologia negativa para zoonoses com excepção de *West Nile* com IgG negativas e IgM positivas.

A doente foi mantida no domicílio com vigilância clínica, tendo sido alterada a medicação anti-hipertensiva da Indapamida para o Cilazapril.

Na semana seguinte recorreu de novo à Consulta Externa por agravamento das cefaleias e cervicalgias que eram muito intensas, e por ter voltado a ter febre mais alta, queixas que não melhoravam com Paracetamol.

O exame clínico não revelava nesta altura qualquer alteração relevante, com excepção de uma ligeira rigidez terminal da nuca com hipertonia dos músculos do pescoço.

Fez nesse dia TAC CE e Cervical que apenas revelou ligeiras alterações degenerativas cervicais. Repetiu as análises de rotina que revelaram: hemograma, função renal e hepática, ionograma, urina II, PCR e VS, coagulação, todas sem alterações.

QUADRO I – SUMÁRIO DOS RESULTADOS DOS TESTES PARA O VÍRUS *WEST NILE*

Data	12/7		22/07		06/08		27/07
Amostra	**1.º soro e sangue total**		**2.º soro**		**3.º soro**		**LCR**
Título	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgG+ IgM
***West Nile* (IFA)**	128 pos	16 sus	32 pos	32 pos	32 pos	32 pos	<8 neg
Flavivírus (RT- PCR)	neg	neg	ne	ne	ne	ne	ne

IFA – Imunofluorescência (limiares de positividade: IgG ≥32; IgM≥16)
RT-PCR – Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction
ne – não efectuado; neg - negativo; pos – positivo; sus - suspeito

Perante o agravamento clínico e a conhecimento dos resultados analíticos dos soros no CEVDI (serologia IgM positiva para *West Nile*) optou-se pela realização de uma PL que revelou um LCR com exame cito-químico (incluindo ADA) normal, tendo posteriormente o exame microbiológico, a serologia para *West Nile*, *Herpes Simplex*, Toxoplasmose, EBV e HHV6, e o PCR sido todos negativos (incluindo este último também para BK).

Duas semanas depois da primeira observação, a doente ainda referia cefaleias, dor de garganta, astenia e mal-estar intenso, embora não apresentasse febre ou erupção cutânea. Foram pedidas novas análises, e manteve a TA controlada com terapêutica médica com cilazapril e idanpamida.

Na observação efectuada quatro semanas depois houve uma melhoria nas queixas cervicais com menos astenia e mal-estar geral, mantendo-se apirética e sem alterações do exame objectivo, nomeadamente exantema ou adenomegalias. Continuou sob vigilância clínica no domicílio, voltando progressivamente ao exercício da sua actividade profissional (Psicóloga), medicada apenas com a mesma terapêutica anti-hipertensiva.

Volvidas três semanas apresentou-se de novo na consulta e após a realização de análises, teve alta clínica com o diagnóstico provável de infecção autóctone pelo vírus *West Nile*.

Exames Laboratoriais no CEVDI/INSA

A 12 de Julho, no laboratório do CEVDI/INSA, foi feita colheita de sangue total e soro para realização de análises serológicas e de detecção de ácidos nucleicos de *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia conorii, Coxiella burnetii,* Dengue, Chikungunya e vírus WN.

Os métodos indirectos e directos realizados mostraram-se negativos para estes agentes excepto para os anticorpos IgM (positivo, título 128) e IgG (suspeito, título 16) anti-vírus WN. O laboratório solicitou o envio de nova a amostra para confirmação de seroconversão nos títulos de IgM para *West Nile*. Foi assim recebido uma segunda (22 de Julho) e terceira amostra (6 de Agosto) de soro e uma amostra de líquido cefaloraquidiano a 27 de Julho.

No quadro I é apresentado um sumário dos resultados dos testes para WN realizados ao longo da evolução clínica.

Para excluir possíveis reacções cruzadas com outros vírus do género flavivírus, a 1.ª e 2.ª amostras foram também testadas, por IFA, para os flavivírus Dengue, Febre-amarela e Encefalite transmitida por Carraças (TBE) tendo apresentado resultados negativos.

A 1.ª e 2.ª amostras de soro foram enviadas a um dos laboratórios da rede ENIVD-ECDC (*European Network for Diagnostic of Imported Viral Diseases – European Center for Disease Control*), nomeadamente o Instituto Robert Koch, para análise, por provas de neutralização em placa (PRNT). Neste laboratório foram confirmados os resultados da IFA, no entanto os resultados da PRNT revelaram-se negativos.

Epidemiologia

A paciente habita numa zona rural, próximo de um campo de golfe e do estuário de um rio, incluído numa reserva natural, conhecida por fazer parte de rotas de migração de aves.

De 13 a 28 de Julho o CEVDI/INSA realizou colheitas de mosquitos adultos na zona exterior da habitação (até 1 km de distância), em 15 armadilhas/noite, com armadilhas tipo CDC (*Center for Disease Control and Prevention*). Como atractivo foi utilizado CO_2 na forma de gelo seco. Foram capturados 1825 mosquitos adultos de 11 espécies diferentes (*Anopheles claviger*, *An. maculipennis* s.l., *Coquillettidea richiardii*, *Culiseta annulata*, *Cs. longiareolata*, *Cx. pipiens* s.l., *Cx. perexiguus*, *Cx. theileri*, *Ochlerotatus caspius*, *Oc. detritus* and *Orthopodomyia pulcripalpis*). A espécie mais abundante foi *Oc. caspius* (70%) seguida por *Cx. pipiens* (16%).

Os mosquitos fêmea identificados foram separados, por espécie e data de colheita, em 57 *pools* (com um máximo de 50 indivíduos) e testados para a presença de ácidos nucleicos de flavivírus com testes de RT-PCR para a detecção de uma zona conservada no gene NS5. Todos os *pools* testados foram negativos.

No laboratório do CEVDI/INSA, após a distribuição de uma circular informativa pela Direcção Geral de Saúde aos serviços de saúde, notou-se um acréscimo de pedidos de diagnóstico para WN, sem, contudo, terem sido identificados novos casos humanos positivos em toda a época de actividade dos mosquitos.

Vigilância do vírus WN em Portugal

Desde 2008 que, no âmbito do programa REVIVE (Rede de Vigilância de Vectores), Portugal tem um sistema de vigilância

sistemática de mosquitos e flavivírus transmitidos. O REVIVE resulta da colaboração da Direcção Geral de Saúde, Administrações Regionais de Saúde e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Neste programa os mosquitos são capturados de Maio a Outubro, duas vezes por mês em vários concelhos de todas as regiões de saúde. Os mosquitos são depois identificados e reunidos em *pools* para pesquisa de flavivírus. De 2008 a 2010, o vírus WN não foi detectado em 16 992 mosquitos testados num total de 77 710 capturados em 44 concelhos de Portugal[17].

/ Discussão e Conclusões

A detecção da presença do vírus WN em Portugal tem sido muito esporádica e inesperada, provavelmente porque, aparentemente, o vírus ocupa nichos muito localizados geograficamente e no tempo ou é periodicamente introduzido por aves migratórias.

No caso descrito a detecção de uma amostra com anticorpos IgM levou imediatamente à tomada de iniciativas de vigilância nos vectores. A fauna de culicídeos na região (raio de 1 Km) mostrou ser bastante diversificada (cerca de 1/4 das espécies de Portugal foram identificadas naquele local). Algumas das espécies mais abundantes eram prováveis vectores de WN, no entanto o laboratório não identificou mosquitos infectados tendo calculado que a taxa mínima de infecção dos mosquitos seria muito próxima de zero.

A infecção por vírus WN é uma doença de notificação obrigatória, ao nível da Europa, de acordo com decisão da Comissão Europeia de 2 de Abril de 2009[18]. Segundo a definição de caso de infecção por WN[19], os casos prováveis, em que há detecção de anticorpos específicos no soro, são confirmados com 1) o isolamento do vírus WN ou 2) a detecção de ácidos nucleicos do vírus WN no sangue ou no LCR ou 3) a detecção de anticorpos IgM no LCR ou 4) detecção de título elevado de IgM e IgG e confirmação por neutralização.

No caso aqui apresentado a primeira amostra para análise da presença de anticorpos para o vírus *West Nile* foi colhida três dias depois da paciente se apresentar no hospital, no entanto, o início dos sintomas datam de três semanas antes o que pode justificar a descida em quatro títulos das imunoglobulinas M e a ligeira subida das IgG, assim como a não detecção de ácidos nucleicos no diagnóstico directo, uma vez que o período de virémia do vírus WN, em média de cinco dias, já tinha terminado.

O teste de neutralização (PRNT) representa a prova confirmatória para a presença de anticorpos específicos, no entanto está descrito, e foi recentemente provado num painel de controlo de qualidade internacional (*External Quality Assesssemnet for West Nile "European Network for Imported Viral Disease Diagnostic"*, resultados não publicados), que as técnicas utilizadas nos poucos laboratórios europeus que realizam a PRNT podem não detectar ambas as linhagens do vírus WN e é normalmente a linhagem 1 que têm na rotina do laboratório.

Em Portugal e no resto da Europa, tinha sido apenas identificada como agente etiológico a linhagem 1, no entanto, em 2010, pela primeira vez, os surtos na Europa foram atribuídos a vírus WN da linhagem 2[2, 20 ,21].

Uma vez que em duas amostras consecutivas foram determinados alterações de título IgM de 4x e a neutralização foi negativa, este caso foi considerado um "caso provável" de acordo com a definição de caso adoptada actualmente.

Não foram diagnosticados no laboratório mais casos de infecção humana por vírus *West Nile* durante toda a época, tendo sido inclusivamente analisados os co-habitantes do caso aqui descrito.

No entanto, em Outubro e Novembro, dois meses depois da identificação do caso humano, foram notificados duas ocorrências de infecções em equinos[22,23] a apenas 4 km de distância do local de residência do caso humano identificado no princípio do Verão. Este facto prova a existência de actividade viral na região, apesar de baixa, uma vez que não foi detectada na amostra de mosquitos testada, mas em apenas dois equinos e um caso humano.

Em resumo, o vírus WN foi identificado em Portugal em 1969, 2004 e 2010 sem que tenham sido conhecidos exactamente os eventos ambientais importantes que levaram à introdução ou surgimento destes casos.

A vigilância epidemiológica no vector e nos reservatórios é essencial uma vez que pode levar à tomada de medidas de controlo dos vectores e ao alerta dos clínicos para novos casos humanos.

/ Bibliografia

1. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of *West Nile* virus disease. Emerg Infect Dis 2005; 11(8): 1174-9.

2. Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulou K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. Emerg Infect Dis 2011; 17(5): 920-2.

3. MMWR. Investigations of *West Nile* virus infections in recipients of blood transfusions. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(43): 973-4.

4. MMWR. *West Nile* virus activity-United States, September 26-October 2, 2002, and investigations of *West Nile* virus infections in recipients of blood transfusion and organ transplantation. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(39): 884-95.

5. MMWR. Possible dialysis-related *West Nile* virus transmission-Georgia, 2003. Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53(32): 738-9.

6. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of *West Nile* Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients . N Engl J Med 2003; 348: 2196-203.

7. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler D. *West Nile* Virus. Lancet Infect Dis 2002;2: 519-29.

8. Klein C, Kimiagar I, Pollak L, et al . Neurological features of *West Nile* virus infection during the 2000 outbreak in a regional hospital in Israel. J Neurol Sci 2002; 200: 63–66.

9. Leis AA, Stokic DS, Polk JL, Dostrov V, Winkelmann M. A poliomyelitis-like syndrome from *West Nile* virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 1279–80.

10. Filipe AR. Anticorpos contra arbovírus na população de Portugal. O Médico 1973; 1138:731-2.

11. Filipe AR. Isolation in Portugal of *West Nile* virus from *Anopheles maculipennis* mosquitoes. Acta Virol 1972; 16: 361.

12. Filipe AR, Sobral M, Campaniço FC. Encefalomielite equina por arbovírus. A propósito de uma epizootia presuntiva causada pelo vírus *West Nile*. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias 1973; 426: 90-101.

13. Filipe AR, Pinto MR. Survey for antibodies to arboviruses in the serum of animals from southern Portugal. Amer J Trop Med Hyg 1969; 18: 423-26.

14. Alves MJ, Filipe AR. O vírus *West Nile* em Portugal. ABO, Revista de Medicina Transfusional, 2003; 14: 7-12.

15. Connell J, McKeown P, Garvey,P, Cotter S et al. Two linked cases of *West Nile* virus (WNV) acquired by Irish tourists in the Algarve, Portugal. Euro Surveill 2004; 8(32):2517.

16. Esteves A, Almeida APG, Galão RP, Parreira R et al. *West Nile* virus in southern Portugal, 2004. Vector Borne Zoonotic Dis 2005; 5(4): 410–3.

17. Alves MJ, Osório H, Zé-Zé L, Amaro F. Relatório Revive 2008/2009. Programa Nacional de Vigilância de Vectores Culicídeos. DDI, INSA (eds) ISNB: 978-972-8643-55-3, INSA, Lisboa.

18. Commission decision of 2 April 2009 amending Decision 2000/96/EC as regards dedicated surveillance networks for communicable diseases. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:091:0027:0030:EN.PDF

19. Commission decision of 28/IV/2008 amending decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision Nº 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/docs/1589_2008_en.pdf

20. Kutasi O, Bakonyi T, Lecollinet S, et al. Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 *West Nile* virus in Hungary. J Vet Intern Med 2011; 25(3): 586-91.

21. Sirbu A, Ceianu CS, Panculescu-Gatej RI, et al. Outbreak of *West Nile* virus infection in humans, Romania, July to October 2010. Euro Surveill 2011; 16(2): 19762.

22. World Organization for Animal Health OIE http://web.oie.int/wahis/public.php?page=single_report&pop=1&reportid=10066

23. Barros SC, Ramos F, Fagulha T, et al. Serological evidence of *West Nile* virus circulation in Portugal. Vet Microbiol 2011; 152(3-4): 407- 10.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ Sessão Científica da SPDIMC – Reunião de Microbiologia
Data: 2 de Junho de 2012
Local: Auditório do Hospital da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.

/ XI Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica & IX Congresso Nacional sobre SIDA
Data: 12 a 15 de Dezembro de 2012.
Local: Porto, Hotel Sheraton.

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 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
July 22-27, 2012
Washington DC, USA
Tel: + 41 22-710-0800
Email: info@aids2012.org
http://www.aids2012.org

/ The Viral Hepatitis Congress 2012
7 – 9 September 2012
The Johann Wolfgang Goethe University
Frankfurt, Germany
http://www.viral-hep.org/

/ 52nd ICAAC
September 9-12, 2012
San Francisco, California

/ ID Week: A Joint Meeting of IDSA, SHEA, HIVMA, and PIDS
October 17-21, 2012
San Diego, California, USA
http://www.idweek.org/contact

/ The Liver Meeting® 2012
63rd Annual Meeting of The AASLD
November 9-13, 2012
Boston, Massachusetts
http://www.aasld.org/lm2012

/ 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
11-15 November 2012 Glasgow, UK
http://www.hiv11.com/

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

/ 23rd ECCMID
European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
April 27-30, 2013
Berlin, Germany
www.escmid.org/eccmid2013

/ 13th Conference of the International Society of Travel Medicine
19-23 May, 2013
Maastrich, The Netherlands
www.istm.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://spdimc.org/.

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)