VOLUME 8
02/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Maio > Agosto 2012
ISSN 1646-3633

Ocorrência da Estrongiloidose autóctone em Portugal
Síntese retrospectiva

/85

/66 Transplante hepático e infecção por VIH

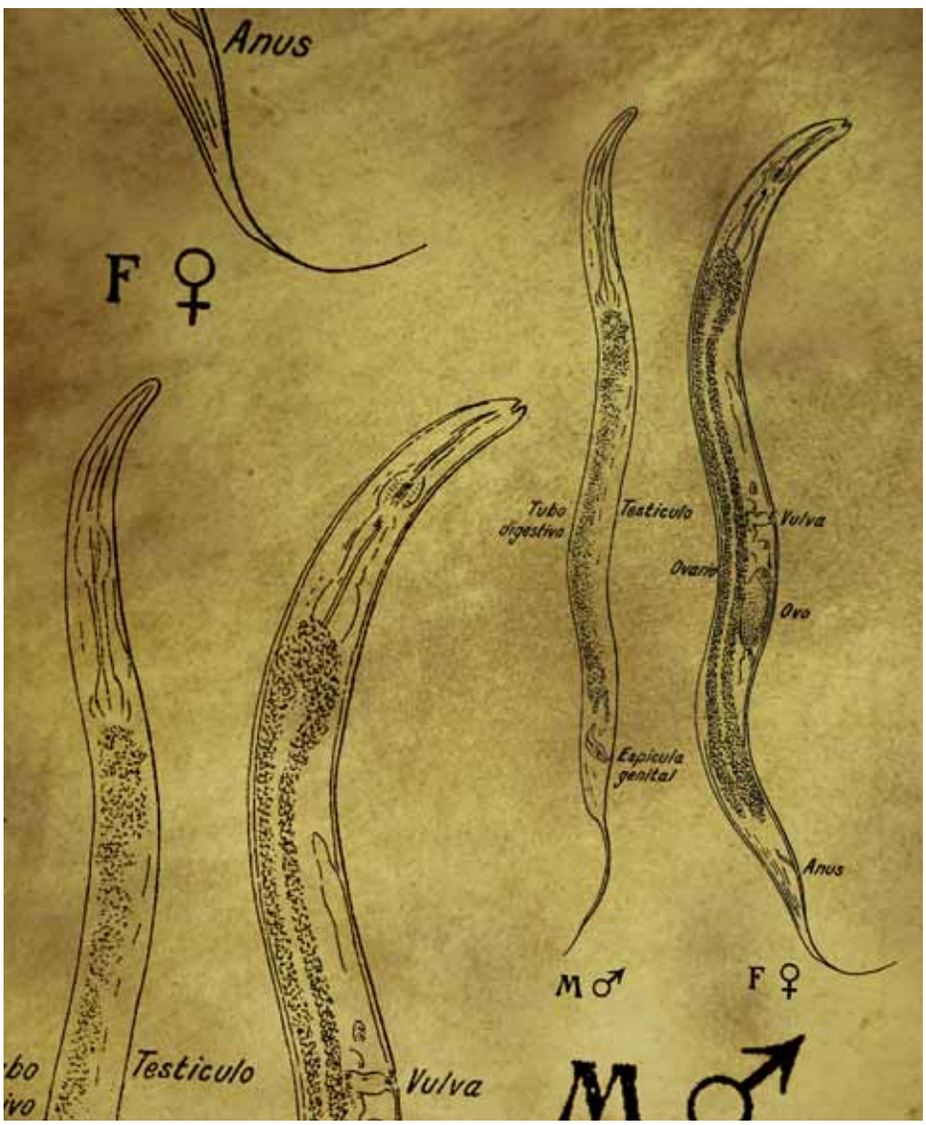
/76 Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Candidíase Invasiva em Doentes Adultos Não-Neutropénicos Internados em Unidades de Cuidados Intensivos

/94 Polimorfismos Genéticos da IL28B e a Terapêutica da Hepatite C

/100 Hiperinfecção a *Strongyloides stercoralis* em doente sob corticoterapia

/104 Hipertensão portal não-cirrótica e uso de Didanosina

/110 Mielite por *Schistosoma haematobium*



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 2, Maio > Agosto 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 60 – Fotomontagem de Joana Neves com base em imagem fornecida pelos autores
página 69 – ©iStockphoto / © Abel Mitja Varela
Página 97 – ©iStockphoto / © cosmin4000

/ 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

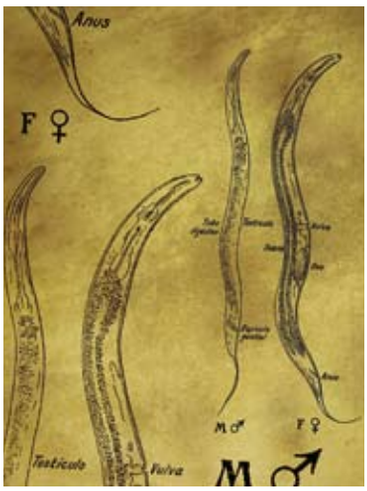
/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ 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)

02/RPDI
Maio > Agosto de 2012 / Vol. 8 > N.º 2



EDITORIAL / *EDITORIAL*

61 Anti-retrovíricos e a crise económica
/ F. Maltez

CARTAS AO EDITOR / *LETTERS TO THE EDITOR*

63 / J. A. David de Morais

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

65 Posição Pública da SPDIMC

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

66 Transplante hepático e infecção por VIH
/ F. Maltez / J. Machado / F. Correia / A. Morbey / A. Martins / E. Barroso / Equipa multidisciplinar do Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação do Hospital de Curry Cabral

76 Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Candidíase Invasiva em Doentes Adultos Não-Neutropénicos Internados em Unidades de Cuidados Intensivos
/ J. Mendes

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

85 Ocorrência da Estrongiloidose Autóctone em Portugal
/ J. A. David de Morais

94 Polimorfismos Genéticos da IL28B e a Terapêutica da Hepatite C
/ F. Ramalho

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

100 Hiperinfecção a *Strongyloides stercoralis* em doente sob corticoterapia
/ S. Vieira Silva / J. Meireles / B. Expósito / M. França

104 Hipertensão portal não-cirrótica e uso de Didanosina
/ S. Almeida / O. Vasconcelos / I. Pedroto / R. Sarmento-Castro

110 Mielite por *Schistosoma haematobium*
/ J. Narciso / E. Santos / M. Crespo / A. Nogueira / A. Ruivo / C. Lourenço / O. Neto / P. Guerra / J. Castro / C. Gasparinho

116 Agenda / *Notebook*

117 Fórum

118 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Anti-retrovíricos e a crise económica



/ Dr. Fernando Maltez

Presidente do Colégio da Especialidade de Doenças Infecciosas da Ordem dos Médicos

As doenças infecciosas têm várias características que as distinguem de outras doenças, entre elas, a imprevisibilidade da sua ocorrência e o seu potencial efeito explosivo, como ficou exemplificado com a pandemia pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Ao contrário de outras em que podem estar envolvidos múltiplos factores, a maioria das doenças infecciosas são causadas por um único agente, cuja identificação permitirá adoptar medidas de controlo geral (sanitárias, químicas, do vector) ou específicas (vacina ou tratamento anti-infeccioso); assim aconteceu com o reconhecimento do VIH. Quando uma doença infecciosa com esta gravidade se manifesta num indivíduo até aí saudável, ou ele morre, ou ele recupera espontaneamente com imunidade para toda a vida, ou o ajudamos a viver com as armas disponíveis ou que conseguirmos desenvolver; assim ocorreu com os anti-retrovíricos. Outra característica das doenças infecciosas, única entre as doenças que afectam o homem, é que podem ser transmitidas pelo ar, pela água, pelo sangue ou por exemplo pelas relações sexuais; elas são adquiridas em resultado dos nossos comportamentos e dos nossos estilos de vida. Assim acontece com a pandemia pelo VIH, cuja disseminação é susceptível de ser controlada por protecção pessoal, por intervenções médicas e de saúde pública. A maior pandemia dos séculos XX e XXI é aliás, um excelente exemplo, da capacidade de resposta humana a uma doença que se revelou tão devastadora.

Devido à pandemia pelo VIH o desenvolvimento de anti-retrovíricos expandiu o arsenal de antivíricos e revigorou o desenvolvimento destes agentes. Combinações eficazes de potentes anti-retrovíricos permitiram prolongar substancialmente as vidas de milhões de pessoas que tinham uma infecção invariavelmente fatal, constituindo um marco no tratamento de doenças infecciosas. Tal como os antibióticos, contudo, os antivíricos estão sujeitos a que o microrganismo contra o qual são dirigidos, desenvolva mecanismos de resistência; a sua extraordinária capacidade replicativa e mutacional, permite-lhes uma vantagem evolutiva temporária perante pressões desenvolvidas para os destruir, venham elas dos medicamentos ou da resposta imune do hospedeiro. Também aqui, novos anti-retrovíricos isolados ou em combinação, tornaram possível atrasar a emergência de resistências e permitiram que aqueles milhões de pessoas tivessem, não só vidas prolongadas, como sobrevidas idênticas às dos não infectados, com relações pessoais, familiares e profissionais normais e sem estigma. A terapêutica anti-retrovírica de combinação (TARc) comprou ganhos em qualidade e em quantidade de vida.

Apesar disto e do número de indivíduos que iniciaram tratamento ter triplicado nos últimos 8 anos, Portugal ocupa o 3.º lugar, quer em prevalência (0,6% na população entre os 25 e os 49 anos de idade), quer em incidência anual (15,8 novos casos por cada 100,000 habitantes) em toda a região da União Europeia, ficando atrás apenas da Estónia e da Lituânia e representando a doença um custo global entre 200 e 250 milhões de euros por ano. A crise financeira que o país atravessa faz temer pela disponibilização da medicação. É desejável que se reconheça a dimensão da epidemia por VIH/SIDA em Portugal e é urgente inverter a sua tendência crescente.

No início da epidemia, a infecção por VIH era catastrófica para os doentes e para o sistema de saúde. Os doentes eram hospitalizados por infecções oportunistas e quem sobrevivia requeria três ou mais hospitalizações por ano. Os custos eram chocantes para uma esperança de vida de treze meses, com os gastos hospitalares a dominarem os custos globais. Os fármacos anti-retrovíricos seriam dramaticamente eficazes, mas chegariam associados com altos custos. A curto prazo, porém, baixaria o custo total dos cuidados de saúde, que era compensado pela menor despesa a recuperar as infecções oportunistas e consequentemente, pela menor despesa hospitalar. Após algum tempo, os declínios iniciais vistos com a introdução da TARc foram revertidos e os custos começaram de novo a aumentar, em consequência do maior número de doentes a serem tratados, da crescente esperança de vida, da introdução de técnicas caras na monitorização e dos recursos dispendidos no tratamento de efeitos adversos e de complicações. Houve um desvio do internamento para o ambulatório e para a farmácia e desde então, os custos por pessoa e por ano e consequentemente os custos totais em cuidados de saúde subiram progressivamente. Vários estudos de custo-eficácia, analisados pela perspectiva do pagador de saúde, mostram que a TARc de facto, aumenta a sobrevida e o custo em saúde por cada ano de vida ganho, mas a maioria deles não avalia a perspectiva social ou seja, as implicações sociais. Quando são incluídos os ganhos em produtividade (e são subtraídos ao consumo de recursos em saúde), a sociedade provavelmente até pagará um preço demasiado baixo por benefícios tão substanciais. O aumento de produtividade e o regresso ao trabalho de doentes e de familiares gera retorno de fundos e as análises não tomam isso em linha de conta, nem tão pouco as poupanças resultantes da redução nas taxas de transmissão por a carga vírica estar suprimida. A TARc é uma estratégia eficiente, que conduz a poupanças globais quando tomada na perspectiva social e que se compara favoravelmente com outros procedimentos médicos, como por exemplo o tratamento do cancro da mama ou a hemodiálise, para doentes em que se espera menos tempo de vida; não fornecê-la, conduzirá a maior morbilidade, a maior mortalidade e a custos ainda mais elevados no futuro; prescrições inadequadas ou desactualizadas que provoquem má adesão, resistências ou efeitos adversos, obrigarão a mudar para novas classes de fármacos, ainda mais dispendiosas, fazendo subir igualmente os custos. A redução na despesa só é verdadeira, enquanto a terapêutica se mantém eficaz. Nos países desenvolvidos, a TARc representa uma boa utilização dos recursos disponíveis.

Os políticos confrontam-se com os custos a subir e as necessidades competitivas e legítimas de outras situações em saúde. Os sistemas de saúde operam com orçamentos limitados e os medicamentos são um alvo fácil e óbvio para a contenção de gastos, contudo, a política do tratamento e do formulário não pode ser guiada apenas por custos directos, mas também pelos custos indirectos, que representam o verdadeiro grande desastre económico da pandemia. Compete aos governos reduzir o custo de aquisição de fármacos, usando o poder de mercado e as negociações, para forçar preços comportáveis para os países da União Europeia com menores recursos económicos e com maior "peso" da epidemia. Se o orçamento não pode ser excedido, então outros programas têm que ser cancelados ou reduzidos, escolhidos de entre aqueles, cujos ganhos em saúde sejam menores do que com a TARc. Os recursos existentes devem ser priorizados de acordo com os que asseguram os máximos benefícios para a saúde da comunidade. Factores como justiça e equidade também deveriam ser considerados pelos políticos. Nos países ocidentais a TARc não foi introduzida por ser custo-eficaz mas porque prolongava a vida dos infectados em vários anos e prolongava-a com boa qualidade de vida. Cuidados de saúde eficazes para os doentes, são um direito humano básico. As pessoas têm de ser tratadas, não porque o tratamento é custo-eficaz, mas porque é um direito e os profissionais de saúde têm de assistir os doentes, porque é um imperativo ético. Reconhecemos que o acesso universal à melhor terapêutica anti-retrovírica pode tornar-se incomportável para o Sistema Nacional de Saúde, se continuar a haver um aumento do número de novas infecções, mas compete igualmente aos governantes, intensificarem as estratégias da educação, da prevenção, do diagnóstico precoce, do acesso aos cuidados de saúde e da resolução das carências sociais que alimentam a pandemia, de forma a garantir que ela esteja disponível para todos os que precisam.

A História tem mostrado que certas doenças infecciosas com grande impacto global e para as quais não exista nenhum reservatório major, podem ser eliminadas; assim aconteceu com a varíola globalmente e com a poliomielite no hemisfério ocidental. Os sucessos na prevenção, no tratamento, no controlo e na erradicação das doenças infecciosas estão entre os avanços mais importantes da História da Medicina. Eles têm resultado duma constante vigilância epidemiológica, de grandes esforços clínicos e de saúde pública e duma produtiva investigação científica. Não podemos deitar tudo a perder condicionados por restrições económicas, nem deixar que os nossos raciocínios clínicos sejam pervertidos por obrigações economicistas. O doente está e estará sempre à frente de tudo. A terapêutica anti-retrovírica já alcançou resultados notáveis, como a redução da transmissão vertical ou da transmissão entre casais serodiscordantes para valores quase próximos do zero. O tratamento anti-retrovírico é em si mesmo uma medida de prevenção, ao impedir a transmissão a outros. Cremos que a sua utilização atempada, juntamente com as profilaxias pré e pós-exposição e a intensificação da prevenção, poderão conduzir em algumas décadas, à erradicação da infecção pelo VIH.

CARTAS AO EDITOR / *LETTERS TO THE EDITOR*

/ **J. A. David de Morais**

Doutoramento e Agregação em Parasitologia

Recentemente, foi dada à estampa na *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* um artigo de C. Nunes e colaboradores intitulado "Estrongiloidose em doente com doença de Hodgkin. Caso clínico".[1] Os autores relatam um caso de estrongiloidose num doente de 74 anos de idade, que padecia de linfoma de Hodgkin e foi sujeito a quimioterapia e corticoterapia. Face à sintomatologia gastrenterológica que, subsequentemente, surgiu, foi-lhe feito estudo das fezes que revelou "(...) *grande quantidade de larvas compatíveis com formas rabditiformes de* Strongyloides stercoralis (...)." O doente, do "Nordeste de Portugal", teria contraído a parasitose quando, 54 anos antes, migrou para a Galiza, onde permaneceu dois anos, trabalhando como marinheiro. Admitem os autores que, então, o paciente "(...) *pudesse ter estado em países onde a estrongiloidíase é endémica* (...)", hipótese bastante plausível.

Saúdam-se os autores por, com um caso clínico concreto, alertarem o meio médico português para a possibilidade de ocorrência de quadros graves de estrongiloidose em doentes sujeitos a terapêutica imunodepressora.

No artigo em causa citam-se vários países da Europa onde têm sido diagnosticados casos desta nematodose, e referencia-se mesmo um artigo que designa a Comunidade de Valência, em Espanha, como zona endémica.[2]

Todavia, independentemente do notório valor clínico do trabalho de Nunes e colaboradores, não foi feita qualquer contextualização – no tempo e no espaço – à ocorrência da estrongiloidose em Portugal. Ora, no nosso País, entre 1914 e 1985 (!)[3,4] diagnosticaram-se (achados laboratoriais) casos autóctones de infecção por *S. stercoralis*, existindo então focos de grande endemicidade, por exemplo em plena cidade de Coimbra.[5] Aliás, foi entre nós publicado um considerável acervo de trabalhos – incluindo teses de licenciatura – sobre a estrongiloidose em território nacional, mas os autores não citam um único autor português. Inconvenientes das pesquisas bibliográficas se confinarem, hoje em dia, o mais das vezes, apenas à internet, secundarizando-se ou dispensando-se mesmo o recurso a pesquisas em bibliotecas?. Os possíveis resultados contraproducentes desta forma reducionista de elaborar a Bibliográfia podem ser evidenciados, por exemplo, no artigo em questão:[1]

"(...) 10. Román Sánchez, P. et al. "Endemic strongyloides on the Spanish Mediterranean Coast". *Q J Med.* 2001; 94:357-363.

.....

"22. Román Sánchez P, Pastor Gusman A, Moreno Guillán S, Igual adell R, Martin Estric A, Navarro Gonzalo I, et al. "Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean Coast". *Q J Med.* 2001; 94:357-63. (...)"

Assim, é quase certo que no nosso País possam existir indivíduos portadores de estrongiloidose contraída em território nacional (à semelhança da situação preocupante que continua a existir na costa mediterrânea de Espanha)[2] e que, embora quiescente, esta parasitose possa reactivar-se e produzir formas de hiper-infecções ou sistémicas, de prognóstico sempre muito reservado – "Strongyloides stercoralis*: chez l'homme l'infestation peut exister presque indéfiniment*."[6]

No sentido de procurarmos contribuir para um melhor conhecimento desta problemática parasitológica nacional, remetemos, nesta data, à RPDI um artigo de revisão retrospectiva da epidemiologia da estrongiloidose em Portugal.

Bibliografia

1 Nunes C, Alves M, Soares D et al. Estrongiloidíase em doente com doença de Hodgkin. Caso clínico. Revista Portuguesa Doenças Infecciosas 2011; 7: 82-87.

2 Sánchez PR, Guzman AP, Guillen SM et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. Q J Med 2001; 94: 357-363.

3 Aguiar A, Carlos Ramalhão. Contribuição ao estudo da Anguilulose em Portugal. Revista de Semiótica Laboratorial 1916; 1: 521-554.

4 Gonçalves LMM, Boffa-Molinar AT. Parasitoses intestinais na população escolar do concelho de Condeixa-a-Nova. Saúde Infantil 1985; 7: 151-159.

5 Noronha IJP. O problema da strongyloidose stercoralis (a propósito de um pequeno surto despistado no Bairro da Conchada, em Coimbra). II – Diagnóstico, terapêutica, distribuição geográfica em Portugal Continental. Coimbra Médica 1963; 10: 465-491.

6 O'Fel A. Parasitologie. Mycologie, 4e édition. Paris: Éditions C. et R., 1990.

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

Posição Pública da SPDIMC

Orientações para a interpretação dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos. CLSI ou EUCAST?

A SPDIMC, em reunião de Microbiologistas realizada no dia 2 de Junho de 2012, em Coimbra, adoptou a seguinte deliberação:

1. Implementar as normas do EUCAST para a interpretação dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos (TSA). Para a evolução dos trabalhos, será necessário que as empresas detentoras dos equipamentos de leitura dos TSA informem por escrito (até 31 de Dezembro de 2012) que os equipamentos estarão aptos a integrar estas recomendações. Assim, as normas EUCAST seriam implementadas a partir de Janeiro de 2014.

2. Nomeação de um grupo de trabalho para acompanhar o processo de mudança e outros assuntos relacionados com as resistências antimicrobianas. O grupo será coordenado pelo Prof. Doutor Melo Cristino e integra o Dr. Paulo Lopes e a Dra. Cristina Toscano.

RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Transplante hepático e infecção por VIH

O estado da arte e os primeiros passos da experiência portuguesa

Hepatic Transplant and HIV co-infection

Present status and the beginning of Portuguese experience

/ F. Maltez[1] / J. Machado[2] / F. Correia[3] / A. Morbey[4] / A. Martins[5] / E. Barroso[6] / Equipa multidisciplinar do Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação do Hospital de Curry Cabral

[1] Director do Serviço de Doenças infecciosas
[2] Chefe de Serviço do Serviço de Doenças infecciosas
[3] Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Doenças infecciosas
[4] Assistente Hospitalar Graduada de Hepatologia
[5] Chefe de Serviço do Serviço de Cirurgia
[6] Director do Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação

Correspondência:
Fernando Maltez
Director do Serviço de Doenças infecciosas
Rua da Beneficência n.º 8
1069-166 Lisboa
Telefone: 21 7924280
e-mail: fmaltez@hccabral.min-saude.pt

/ Resumo

Nos últimos anos aumentou o número de transplantes de órgãos sólidos em doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e duma situação que era anteriormente contra-indicada, o transplante hepático (TH) passou a ser uma opção para todos aqueles que têm doença hepática crónica terminal. Portugal deu os primeiros passos neste procedimento e desde 2007 foram transplantados no Hospital de Curry Cabral (Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação), doze doentes infectados por VIH, dos quais onze estavam co-infectados com o vírus da hepatite C (VHC) e um tinha co-infecção com o vírus da hepatite B (VHB). Os autores resumem os primeiros passos da experiência portuguesa e dão conta, do estado da arte e das dificuldades que envolvem esta abordagem terapêutica.

Palavras-chave: transplante hepático, VIH, VHB, VHC.

/ Abstract

The number of solid organs transplants has increased in the last few years, in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV); and from a situation that was previously counter indicated, the hepatic transplant (HT), has become an option for all those with chronic terminal liver disease.
Portugal has taken its first steps in this procedure, and since 2007 at the Curry Cabral Hospital (Hepatic-Bilio-Pancreatic and Transplant Centre), twelve patients infected with HIV have undergone transplants. Eleven of these patients were co-infected with the hepatitis C virus (HCV) and one was infected with the hepatitis B virus (HBV). The authors outline the first steps of the Portuguese experience and give count of the state of the art and the difficulties involved in the undertaking of this therapy.

Palavras-chave: *mliver transplantation, HIV, HBV, HCV.*

/ Introdução

Até há poucos anos, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) era considerada uma contra-indicação absoluta para o transplante de órgãos sólidos e para o transplante hepático (TH) em particular. A sobrevida limitada dos infectados por VIH e o receio de que a imunossupressão acelerasse a progressão da doença, resultando em mais infecções oportunistas, maior morbilidade e mortalidade levando ao desperdício de alguns órgãos, contrariavam a sua realização, não deixando opções aos doentes com doença hepática terminal.[1-3]

De facto, após a realização do primeiro TH em doente infectado por VIH, que ocorreu em Pittsburgh, nos EUA, em 1987,[4] também a experiência de outros grupos americanos e de alguns europeus, nas décadas de oitenta e noventa, foi desapontadora, com maus resultados e muitas infecções oportunistas. Se juntássemos por exemplo, os doentes transplantados hepáticos, de 3 séries publicadas por esses anos,[5-7] verificaríamos que a mortalidade, era bem maior que a dos doentes não infectados por VIH, com sobrevidas a um, dois e três anos, respectivamente de 69%, 56% e 44 %. Apesar da difícil avaliação desses resultados, porque muitos doentes se infectaram com o VIH em consequência do próprio transplante, porque por essa altura o tratamento anti-retrovírico era sub-óptimo, não havia informação virológica ou imunológica do VIH e ainda, porque havia grandes diferenças na imunossupressão utilizada, essa experiência, combinada com a opinião de que a infecção por VIH/Sida era fatalmente progressiva, levariam nos anos seguintes a que o transplante em seropositivos, fosse uma raridade. Não admira por isso, que em 1993, na 1.ª Conferência de Consenso sobre Transplante Hepático realizada em Paris,[8] a Sida e a infecção por VIH fossem consideradas respectivamente, contra-indicação absoluta e relativa à sua realização. Já no início dos anos noventa, a procura desesperada dum tratamento para estes doentes, levaria mesmo um Centro da Universidade de Pittsburgh (EUA), a tentar a xenotransplantação; ali, em 1993, um indivíduo co-infectado com o VIH e o vírus da hepatite B (VHB), receberia sem sucesso, um fígado de babuíno.[9]

Contudo, após a 12.ª Conferência Internacional de Sida, realizada em Vancouver, no Canadá, em 1996 e com a disponibilização da terapêutica anti-retrovírica de alta potência (TARv) que daí emergiu, o prognóstico da infecção por VIH iria melhorar dramaticamente, com redução significativa das infecções oportunistas e aumento substancial da sobrevida dos doentes, fazendo com que processos crónicos, como a hepatopatia por vírus B ou C, se tornassem na sua principal causa de morbilidade e mortalidade.[10-12] Como uma análise do estudo D:A:D (Data collection on adverse events of anti-HIV drugs) mostraria, a doença hepática tornar-se-ia na principal causa de mortalidade não oportunista nos países desenvolvidos.[13] Devido à via comum de transmissão, pelo menos 30% dos infectados por VIH, têm co-infecção por vírus da hepatite C (VHC) e pelo menos 10%, têm co-infecção por VHB[14] e por isso é sem surpresas, que mais de 90% dessas mortes são secundárias a cirrose hepática por vírus B ou C e para muitos, o transplante hepático passou a ser, a única alternativa terapêutica.[15,16] Esta elevada prevalência de co-infecção por VHB e por VHC, faz temer igualmente com o tempo, um aumento na incidência do carcinoma hepatocelular como razão para o transplante.[17] Com a capacidade da TARv para suprimir a carga vírica e evitar a progressão da infecção e com a melhoria concomitante da profilaxia das infecções oportunistas e dos regimes imunossupressores, o assunto voltaria a ganhar importância e grande número de Centros, começou desde então a oferecer o transplante, a doentes criteriosamente seleccionados. Por exemplo, numa publicação de Ragni e col.[18] referente à experiência de cinco hospitais americanos e europeus, com 24 transplantados hepáticos entre os anos de 1997 e 2001, a mortalidade global durante uma média de seguimento de quinze meses foi de 25% e as sobrevidas a um, dois e três anos respectivamente de 87%, 73% e 73%, não se encontrando diferenças significativas, comparativamente a doentes cirróticos seronegativos, seleccionados duma base de dados da United Network for Organ Sharing (UNOS),[15] organização norte-americana que tem o registo dos resultados de todos os transplantes efectuados no país desde 1987. Também Roland e col.[19] da Universidade da Califórnia, apresentaram os resultados dum pequeno estudo com onze transplantados

hepáticos, seguidos de 2000 a 2004, em que a sobrevivência a um e a três anos, foi respectivamente de 90,9% e 63,6% e a sobrevida do enxerto, foi respectivamente de 81,8% e 63,6%, resultados que no seu conjunto foram também semelhantes aos da população geral transplantada . A experiência foi-se acumulando[20-22] e uma publicação mais recente, que revê várias séries de infectados por VIH submetidos a transplante hepático entre os anos de 2003 e 2008, mostra em 227 doentes, independentemente da etiologia subjacente, sobrevidas a um ano e a dois anos, que atingem respectivamente 100% e 80%. Elas são comparáveis às verificadas em doentes seronegativos e no mínimo trinta vezes superiores às do período anterior à TARv.[16]

Parece que a questão actual, já não é tanto a de saber, se o doente infectado por VIH deve ser transplantado, mas sim, se os resultados do transplante hepático nesta população serão idênticos aos de outros grupos considerados de pior prognóstico, mas ainda assim apropriados para a realização do transplante, como sejam os indivíduos mais idosos (acima de 65 anos) ou os retransplantados.

/ Estado da arte

Critérios de inclusão

Os critérios de selecção para TH dos doentes infectados por VIH, têm sido semelhantes nos diferentes Centros (quadro I). Os candidatos terão que ser doentes com a infecção controlada, o que significa sem afecções definidoras de Sida no passado, com um mínimo de 100 a 200 linfócitos TCD4$^+$/mm^3 e com uma carga vírica menor que 50 cópias/ml (ARN VIH). Não deverão ter ocorrido infecções oportunistas no passado, porque há um maior risco de as reactivarem quando se inicia a imunossupressão, embora com a experiência algumas delas tenham deixado de ser uma contra-indicação absoluta, ficando apenas proibidas as que não têm tratamento eficaz, como acontece com a leucoencefalopatia multifocal progressiva, com a criptosporidiose crónica ou com o linfoma primitivo do Sistema Nervoso Central. Os critérios de exclusão incluem ainda as neoplasias que requeiram quimioterapia sistémica, como o linfoma ou o sarcoma de Kaposi (SK) visceral e as infecções fúngicas multi-resistentes.

QUADRO I – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
Clínicos, imunológicos, virológicos
Ausência de infecções oportunistas nos últimos 6 meses
Linfócitos $CD_4 \geq 200/mm^3$ ou $\geq 100/mm^3$ se % > 20%
Carga viral (RNA VIH) > 50 cópias/ml há 3 meses
Sem história de linfoma primitivo do SNC, leucoencefalopatia multifocal progressiva ou criptosporidiose
Gerais
Abstinência de drogas e álcool
Avaliação psiquiátrica favorável
Apoio social e familiar
Capacidade de adesão

Permite-se por exemplo o SK cutâneo e tem-se autorizado o carcinoma ano-genital, o basalioma e o carcinoma espinocelular da pele se adequadamente tratados, bem como os tumores sólidos tratados e livres de recidiva, há mais de cinco anos.[16,23-25]

Estabeleceu-se um valor mínimo de 200 linfócitos TCD4$^+$/mm3 para a realização de qualquer transplante, mas permite-se um valor um pouco mais baixo para o hepático, já que os doentes com hepatopatia crónica terminal, têm com frequência linfopénia, causada por hiperesplenismo. Excepto para os que têm uma apresentação aguda, exige-se uma carga vírica indetectável (< 50 cópias/ml) há pelo menos 3 meses, ou não a tendo por toxicidade ou intolerância à medicação, que haja a possibilidade de a atingir após o transplante. O risco de falência virológica do candidato deve ser cuidadosamente avaliado, particularmente nos doentes com múltiplas terapêuticas anti-retrovíricas no passado. É importante conhecer a sensibilidade do vírus e as opções terapêuticas em caso de nova falência, porque é arriscado propor o transplante, a doentes com poucas alternativas terapêuticas para o VIH. Esta avaliação é igualmente necessária, para desenhar um plano de profilaxia adequada para a equipa cirúrgica, em caso de picada acidental.[23,26-29]

Requer-se finalmente, um conjunto de critérios que são indispensáveis à realização de qualquer transplante, como sejam a abstinência de álcool (mais de seis meses) e drogas (mais de dois anos, mas autorizado o uso de metadona), as condições sociais e psiquiátricas adequadas e a capacidade de adesão à terapêutica. Em doentes do sexo feminino é necessário teste de gravidez negativo duas semanas antes e garantia de contracepção.

Referenciação e momento para o transplante

O transplante hepático no infectado por VIH levanta várias dificuldades. Desde logo, é importante não atrasar a referenciação nem o momento ideal para o transplante, até porque a progressão da cirrose nos co-infectados por VHB ou VHC é mais rápida do que nos mono-infectados e muitos dos potenciais candidatos, ficam rapidamente mais doentes e desnutridos para poderem receber um transplante com sucesso.[23,30-32] Recentemente, Pineda e col.[33] demonstraram que a sobrevida dos co-infectados por VIH e VHC com cirrose, após o 1.º episódio de descompensação hepática, é muito pior do que a dos mono-infectados, com sobrevidas a um ano de 54% versus 74%, a dois anos de 40% versus 61% e a cinco anos de 25% versus 44%. O mesmo grupo[34] mostrou que a sobrevida média do co-infectado em lista de espera a aguardar o TH é de 16 meses, comparativamente à de 48 meses no mono-infectado. A mortalidade está habitualmente ligada a infecção ou a sépsis, para as quais contribuirão a imunodeficiência associada ao VIH e a hepatotoxicidade dos anti-retrovíricos.[35] Os critérios de referenciação são os mesmos que para os doentes seronegativos para o VIH e o momento é em regra, o do primeiro episódio de descompensação hepática.[23,36]

As classificações de Child-Pugh-Turcotte e Meld (Model for end-stage liver disease) são instrumentos largamente usados para avaliar a gravidade da doença e predizer a morte nos doentes com cirrose

descompensada.[37] Um valor de Child > 7 (significando classe B ou C) é considerado um bom indicador para a referenciação, mas o sistema Meld, por se mostrar melhor preditivo de sobrevida em doentes seronegativos para o VIH, tem sido adoptado pela maioria dos centros europeus e americanos, para determinar a ordem na lista de espera e assegurar uma apropriada alocação de órgãos aos que têm maior risco de morte. Contudo, continua a controvérsia quanto à sua sensibilidade em doentes infectados por VIH com doença hepática terminal.[16,38,39] Parece que a mortalidade dos infectados por VIH a aguardarem o transplante, é maior do que a dos seronegativos e que a sua sobrevida é mais curta, isto apesar de terem valores de Meld equivalentes; ou seja, os parâmetros que predizem um mau prognóstico, quando se utiliza o sistema Meld para doentes seronegativos para o VIH, não predizem um ainda pior prognóstico nos doentes seropositivos.[32] Recentemente, Murillas e col.[40] encontraram uma mortalidade de 67% e uma sobrevida média de cinco meses, em 104 infectados por VIH após o primeiro episódio de descompensação hepática e verificaram, que as taxas de mortalidade eram significativamente mais elevadas para cada categoria de Meld nos doentes seropositivos, em comparação com as de doentes seronegativos, recomendando o TH para todos os que têm Meld >10 (inferior a 15, o valor de decisão em seronegativos). Também Subramanian e col.[41] num estudo comparativo de 167 doentes infectados por VIH candidatos ao transplante, com 792 doentes seronegativos, verificou que cada ponto de aumento no sistema Meld, esteve associado a um risco 20% maior de morte no primeiro grupo. Com base nestes estudos, alguns autores advogam prioridade no TH para os doentes infectados por VIH ou que lhes sejam alocados pontos Meld adicionais, contudo é pouco provável que esta estratégia venha a ser adoptada, se tivermos em conta a crescente necessidade de órgãos, a escassez de dadores e o impacto que essa decisão teria nos doentes seronegativos.[16]



Interacções entre anti-retrovíricos e imunossupressores

Administrar anti-retrovíricos (ARVs) com imunossupressores, é porventura a maior dificuldade referida por todos os Centros, no manejo do transplantado hepático com infecção por VIH.

Ao iniciar-se a imunossupressão, o doente poderá descompensar imunologicamente, a carga vírica poderá aumentar e serão possíveis mutações no vírus, pelo que a TARv deverá voltar a administrar-se, assim que se inicia a alimentação oral do doente e logo que a função renal e hepática estejam estabilizadas.[23,36] A escolha do regime, será ditada pelo passado terapêutico do doente, se possível optando pelos ARVs que tenham menor probabilidade de interacção com os imunossupressores e que tenham menor potencial hepatotóxico e nefrotóxico. Quanto à escolha dos imunossupressores, a maioria dos Centros utiliza os mesmos fármacos que nos doentes seronegativos para VIH, ou seja, uma combinação de inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) com corticosteróides e/ou agentes anti-proliferativos (micofenolato de mofetil ou sirolimus), individualizada de acordo com a etiologia subjacente, a função renal e os factores de risco para síndrome metabólica. Manter os níveis séricos de imunossupressores em valores terapêuticos, vai ser um desafio, devido a complexas interacções farmacocinéticas com os ARVs.[16,23,27,36] Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus são metabolizados no fígado pelo citocrómio P450, enquanto que o micofenolato de mofetil é glucoronoconjugado. Os anti-retrovíricos por sua vez, actuam como inibidores ou indutores destes sistemas enzimáticos. Quando actuam como inibidores, aumentam a concentração dos imunossupressores e consequentemente o risco de infecções oportunistas e de toxicidade. Quando actuam como indutores, diminuem os seus níveis, podendo facilitar a rejeição. A indução enzimática é um processo lento, que requer dias ou semanas; a inibição enzimática é rápida, em horas, produzindo efeitos imediatos. A interacção farmacocinética dos inibidores da calcineurina e do sirolimus é muito forte com os inibidores da protease (IPs) e menos forte com os análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (nNITRs). Os IPs actuam como inibidores das isoenzimas 3A2 e 3A4 do citocrómio P450 sendo o ritonavir (RTV), aquele que tem maior potência inibidora. Com eles, haverá imediata acumulação de tacrolimus, de ciclosporina ou de sirolimus, com risco elevado de toxicidade. Os níveis destes imunossupressores podem ficar tão elevados, que tenham de ser administrados, apenas a cada dois ou três dias. As interacções são tão complexas e variáveis, que as doses terão que ser determinadas

empiricamente para cada doente. Os estudos farmacocinéticos são escassos e variam nos fármacos usados, mas permitem dizer que em média, apenas é necessária 25% da dose de ciclosporina e 1 a 2 miligramas por semana de tacrolimus ou de sirolimus, quando estes imunossupressores são co-administrados com IPs.[22,42-45]

As interacções de nNITRs com imunossupressores são de mais fácil manejo. A nevirapina por exemplo é indutora do citocrómio P450, não sendo contudo um fármaco de primeira escolha, devido à sua potencial hepatotoxicidade. O efavirenze por seu lado, tem efeitos mistos, podendo ser indutor ou inibidor do citocrómio P450 e igualmente diminuir ou aumentar o nível sérico dos imunossupressores, mas pelas mesmas razões de toxicidade hepática, também não é uma primeira opção. De referir por fim, que o potencial dos imunossupressores, para causar níveis séricos inadequados de ARVs, parece ser mínimo, pelo que estes são geralmente usados nas doses normais, ajustadas à função renal e hepática após o transplante.[23,44]

Nesta dificuldade em acertar as doses de imunossupressores, a possibilidade de recorrer a classes de ARVs que não interfiram significativamente com o citocrómio P450, como acontece com os inibidores da integrase (IIs), poderá representar uma mais valia para o manejo dos doentes.[46] De facto, dois estudos recentes,[47,48] embora com pequeno número de transplantados, mostraram que a associação de raltegravir (RAL) com dois análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRS), minimizou as interacções farmacocinéticas, permitindo a utilização das doses habituais de inibidores da calcineurina sem perda do controlo clínico, virológico ou imunológico.

O doente transplantado hepático está submetido a múltiplos regimes terapêuticos e tem obviamente, um elevado risco de interacções, de toxicidades, de intolerância e de má absorção, que não se esgotam nesta relação dos imunossupressores com os ARVs. Também por exemplo os corticosteróides, a isoniazida ou a rifampicina são indutores do citocrómio P450. Também os azóis ou os macrólidos são inibidores do citocrómio P450.[44,49] No acompanhamento dos doentes, é fundamental que se percebam bem estas e outras interacções, particularmente, à medida que novos agentes vão ficando disponíveis.

Recorrência da infecção pelo VHC e da infecção pelo VHB

_Como Miró e col. [50] mostraram, no co-infectado por VIH e VHC a sobrevida a curto prazo após o TH é semelhante à do mono--infectado por VHC (87,5% versus 89,1% a um ano), mas a médio e a longo prazo é inferior (61,8% versus 77,4% e 47,9% versus 75,1%, respectivamente a três e a cinco anos), devido à recorrência do vírus. No co-infectado por VIH/VHC que foi transplantado, a recorrência do VHC é quase universal e a reinfecção é mais grave e mais precoce do que nos mono-infectados, representando uma potencial limitação ao sucesso do transplante. A maioria dos doentes, terá lesões hepáticas significativas três a quatro meses após o transplante, 25% desenvolverão cirrose nos primeiros cinco anos e 12% poderão desenvolver uma forma extremamente agressiva e destrutiva de hepatite colestática fibrosante, que irá conduzir à insuficência hepática aguda. A história natural da doença está acelerada, o risco de progressão é rápido e a própria toxicidade da TARv poderá ser um co-factor no desenvolvimento da fibrose.[16,51,52] A experiência do tratamento com peguinterferão e ribavirina é ainda insuficiente, para que se possa conhecer a sua eficácia e a sua toxicidade. O retratamento é difícil e mal tolerado, não havendo consenso de quando deve ser iniciado; se no primeiro mês após o transplante, se mais tardiamente ou se apenas quando houver evidência histológica de recorrência.[16,53] Em 3 estudos publicados,[54-56] as respostas virológicas sustentadas variaram entre os 11 e os 27% e o risco de toxicidade e de interacções foi elevado. Os novos fármacos para o VHC já em fase avançada de desenvolvimento (IPs e inibidores da polimerase), poderão representar uma grande ajuda no tratamento destes doentes.

Em contrapartida os co-infectados por VIH e VHB têm taxas de sobrevida excelentes, que variam entre os 75 e 100% a um ano, havendo mesmo um grupo do King´s College Hospital[57] que refere uma sobrevida de 100% aos cinco anos. Menos de 10% dos doentes experimentam recorrência do VHB e este risco pode ainda ser minimizado, transplantando apenas doentes não virémicos.[51,58,59] Para prevenir a recorrência, todos os Centros usam tal como no doente seronegativo, a imunoglobulina específica associada ao tratamento anti-retrovírico com lamivudina ou entricitabina e tenofovir.[27,60,61] Os transplantados que são co-infectados por VIH e VHB, têm melhor prognóstico do que os transplantados por VIH e VHC, porque a reinfecção é menos frequente e porque a resposta à terapêutica ou profilaxia é melhor.

Imunossupressão e risco de progressão da infecção por VIH

Antes da TARv estar disponível, receava-se que a imunossupressão, favorecesse a progressão da infecção por VIH. Depois da sua introdução e na experiência acumulada de vários Centros, isso não se tem verificado, não havendo descida dos linfócitos TCD4+, nem subida da carga viral, nem aumento da incidência de infecções oportunistas. Será necessário obviamente, um maior e mais prolongado acompanhamento para avaliar aquele risco, mas com a combinação dos fármacos anti-retrovíricos, parece demonstrar-se um bom controlo clínico, virológico e imunológico do VIH.[16,19]

Sendo certo, que é difícil distinguir as complicações infecciosas atribuíveis ao VIH, daquelas que estão associadas à imunossupressão iatrogénica, a experiência sugere que os imunossupressores até aqui prescritos, não aumentam a susceptibilidade a infecções ou a neoplasias oportunistas nos doentes infectados por VIH e por isso, dever-se-ão respeitar os mesmos protocolos de profilaxia que os usados na população em geral.[16,45] Inclusivamente, certos imunossupressores podem mesmo inibir directamente a replicação do VIH. Ciclosporina e tacrolimus por exemplo, inibem a síntese da interleuquina 2 e portanto a activação e replicação das células T que dela são dependentes. O micofenolato de mofetil inibe a transcriptase reversa do VIH e assim a replicação vírica, actuando sinergisticamente in vitro com o abacavir, a didanosina e o tenofovir. O sirolimus por seu lado suprime igualmente a activação das células

T e diminui a expressão e funcionamento dos co-receptores CCR5, impedindo o vírus de entrar nas células.[23,27,43,62]

Com a TARv, a experiência parece apontar para sobrevidas a curto e médio prazo, semelhantes às dos doentes seronegativos.[16,63,64] Os resultados recentemente publicados duma meta-análise de 15 estudos, envolvendo 686 doentes transplantados hepáticos com VIH depois da disponibilização da TARv, mostram que independentemente da etiologia da doença hepática crónica, as sobrevidas são comparáveis às de doentes seronegativos, variando entre 84.5% a um ano e 63.8% a cinco anos.[63]

Experiência do Centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação do Hospital de Curry Cabral

Foram os critérios de inclusão e as dificuldades referidas, que a equipa multidisciplinar do Centro hepato-bilio-pancreático do Hospital de Curry Cabral teve em consideração, quando realizou em 14 de Junho de 2007, em Portugal, o primeiro TH em doente infectado por VIH. Até 31.12.2011 este Centro já efectuou 12 transplantes hepáticos em igual número de doentes (9 homens e 3 mulheres), que tinham idades compreendidas entre os 33 e os 55 anos (quadro II). Onze estavam co-infectados pelo VHC (nove com o genotipo 1 e dois com o genotipo 4) e um estava co-infectado pelo VHB. Entre os doentes com hepatopatia crónica C, dois referiam hábitos alcoólicos acentuados no passado (doentes 8 e 9), um tinha carcinoma hepato-celular (doente 6) e outro (doente 11) tinha polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). Quanto à epidemiologia, nove doentes tinham história de toxicodependência, um tinha história de homossexualidade, outro de bissexualidade e um doente tinha hemofilia B e Doença de Von Willebrand. No que diz respeito às características da infecção por VIH à data do transplante, é de salientar que o doente hemofílico (doente 2) era seropositivo para o VIH-2, situação que ainda não vimos referida na literatura para nenhum transplantado hepático. Os restantes eram seropositivos para o VIH-1. Apenas dois doentes tinham história prévia de doenças oportunistas definidoras de Sida, concretamente de tuberculose intestinal e pulmonar e de candidíase esofágica, que tinham sido tratadas e curadas (doente 3) e de SK cutâneo, também em remissão (doente 7). A carga vírica (ARN VIH) estava indetectável em todos há mais de 3 meses e todos tinham linfócitos TCD4$^+$ /mm^3 dentro dos critérios de inclusão. Os infectados por VHC tinham carga vírica detectável (ARN VHC > 650 UI/ml) no momento do transplante e o doente infectado por VHB (doente 7) tinha carga vírica indetectável (ADN VHB < 20 UI/ml).

Seis doentes foram submetidos a TH ortotópico sequencial (dador PAF) e seis a TH ortotópico com fígado de cadáver (quadro III). Todos os doentes iniciaram os imunossupressores no dia zero do pós-transplante (ciclosporina ou tacrolimus com prednisolona e com ou sem MMF). Não foi mandatório nenhum regime ARV específico, mas procurou respeitar-se o esquema terapêutico imediatamente anterior à cirurgia. A dose inicial variou com a função hepática e a clearance de creatinina do doente. O dia de início, também variou de acordo com a tolerância oral do doente e com a estabilização da função renal e hepática. A TARv inicial consistiu na combinação de 2NITRs com 1IP (doente 1), com 1IP potenciado (doentes 2,3,4, e 9) ou com 1II (doentes 7,8,10,11 e 12). A todos os doentes foi aplicado um protocolo de profilaxias que incluiu fluconazol, valganciclovir e cotrimoxazol.

As doses de imunossupressores foram sucessivamente modificadas, em resposta aos níveis séricos e ao correspondente risco de efeitos secundários. A monitorização dos níveis séricos de ARVs foi pontual e em nenhum caso foi necessária modificação da prescrição, para se obterem níveis terapêuticos. Ciclosporina e tacrolimus requereram reduções significativas das doses quando co-administradas com IPs, para se obterem níveis terapêuticos adequados. No doente 2 que fora medicado inicialmente com ciclosporina e depois com tacrolimus, os níveis séricos de ambos os imunossupressores foram dramaticamente afectados pelo saquinavir/ritonavir (SQV/r), obrigando de início a reduzir as doses e depois a parar e a substituir por sirolimus. As mesmas dificuldades verificámos por exemplo no primeiro doente com a co-administração de tacrolimus e atazanavir ou no doente 3, com o acerto da ciclosporina com o lopinavir/ritonavir (LPV/r) e que se complicaria mesmo de colestase hepática grave. As mesmas interacções encontrámos nos doentes 4 e 9. Por outro lado, quer no doente 2 em que optámos posteriormente pela substituição de SQV/r por RAL, quer nos cinco doentes em que o esquema anti-retrovírico inicial já incluiu o RAL, os níveis terapêuticos de imunossupressores foram alcançados e estabilizados rapidamente, sem necessidade de modificar as suas doses.

Quanto à evolução, verificaram-se 3 óbitos. O doente 1, cujo pós-operatório decorreu sem grandes complicações, teve alta assintomático, mas viria a falecer sete semanas depois, por um quadro neurológico súbito caracterizado por diminuição da força muscular nos membros inferiores e dificuldade respiratória de agravamento progressivo, interpretado retrospectivamente como podendo corresponder a um sindroma de Guillain-Barré. O doente 5, desenvolveria nos dias seguintes ao transplante uma insuficiência hepática aguda, com a biopsia hepática a mostrar necrose hepática maciça compatível com falência primária do enxerto, vindo a falecer apesar de retransplantado, nove dias depois. O doente 6 faleceria no pós-operatório imediato, por enfarte agudo do miocárdio e choque cardiogénico. Os restantes estão assintomáticos à data desta publicação.

Os linfócitos TCD4$^+$ baixaram imediatamente após o transplante, mas estavam em recuperação à data da alta e de momento situam-se em valores estáveis (quadro IV). Todos os doentes mantiveram a carga vírica suprimida no pós-operatório e em todos permanece indetectável (< 50 cópias/ml). Não houve incidência aumentada de complicações pós-operatórias e neste período de acompanhamento, não se verificou nenhuma infecção oportunista definidora de Sida (particularmente no primeiro ano após o TH quando esse risco é maior) nem a rejeição foi um problema. Apenas quatro doentes tiveram complicações infecciosas; uma peritonite biliar nos doentes 9 e 11, uma pneumonia bacteriana da comunidade nos doentes 9 e 10, uma pneumonia por vírus parainfluenza e uma infecção por vírus influenza A (H1N1) no doente 7.

QUADRO II – CARACTERÍSTICAS DE 12 TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS COM INFECÇÃO POR HIV (2007-2011)
Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de transplantação do Hospital Curry Cabral

Doentes	Data TH	Sexo	Idade (anos)	Etiologia	Epidemiologia	VIH	CV (cópias/ml)	TCD_4^+ (cél./mm3)	Doenças oportunistas prévias
1	14.6.07	M	38	VHC 1 / Child C	toxicodependente	1	< 50	439	não
2	20.6.08	M	62	VHC 1b / Child C B	hemofílico/D. Von Willebrand	2	< 50	320	não
3	24.6.08	M	46	VHC 1a / Child B	toxicodependente	1	< 50	198	Tb pulmonar e intestinal/ candidíase esofágica
4	11.8.08	F	36	VHC 1b / Child C	toxicodependente	1	< 50	200	não
5	15.6.10	M	53	VHC 1b / Child C	homosexual	**1**	< 50	**600**	não
6	8.8.10	M	51	VHC4c/ 4d/ Child A CHC	toxicodependente	1	< 50	288	não
7	28.8.10	M	45	VHB (ADN <20) / Child A	bissexual	1	< 50	450	S. Kaposi cutâneo
8	8.10.10	M	55	VHC 1 / Child B álcool	toxicodependente	1	< 50	113	não
9	21.2.11	M	44	VHC 1 / Child C álcool	toxicodependente	1	< 50	230	não
10	23.2.11	F	35	VHC 1a / Child C (hepatite fulminante)	toxicodependente	1	< 50	580	não
11	3.3.11	F	41	VHC 4 / Child B PAF	toxicodependente	1	< 50	641	não
12	28.10.11	M	33	VHC 1a / Child C	toxicodependente	1	< 50	263	não

QUADRO III – CARACTERÍSTICAS DE 12 TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS COM INFECÇÃO POR HIV (2007-2011)
Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de transplantação do Hospital Curry Cabral

Doentes	Enxerto	Anti-retrovíricos (IP ou II)	Imunossupressor (dose)	Evolução
1	PAF (dominó)	ATV	tacrolimus (1mg 12/12h)	falecido a 28.7.07 S. Guillain-Barré?
2	Cadáver	MSQV7r (RAL)	sirolimus 1mg/semana (0.5 mg/dia)	assintomático
3	PAF (dominó)	LPV/r	ciclosporina (25mg 3x/semana)	assintomático
4	Cadáver	DRV/r	tacrolimus (0.5mg/semana)	assintomático
5	PAF (dominó)	—	—	falecido a 24.6.10 falência primária do enxerto (BH-necrose hepática maciça) retransplante
6	Cadáver	—	—	falecido a 9.8.10 EAM - choque cardiogénico
7	PAF (dominó)	RAL	tacrolimus (6mg/dia)	assintomático
8	Cadáver	RAL	tacrolimus (5mg/dia)	assintomático
9	PAF (dominó)	SQV/r	tacrolimus (0.5mg/semana)	assintomático
10	Cadáver	RAL	ciclosporina (125 + 100)	assintomático
11	Cadáver	RAL	tacrolimus (5mg/dia)	assintomático
12	PAF (dominó)	RAL	ciclosporina (375mg 12/12h)	assintomático

QUADRO IV – CARACTERÍSTICAS DE 12 TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS COM INFECÇÃO POR HIV (2007-2011)
Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de transplantação do Hospital Curry Cabral

Doentes	Seguimento (meses)	CV (cópias/ml)	TCD_4^+ (cél./mm^3)	Complicações	CV VHC ou VHB (UI/ml)	Biopsia hepática (data)
2	42	< 40	438	não	$2.4x10^6$	alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Jan. 09)
3	42	< 50	267	não	$1.3x10^6$	sem alterações (Jan. 10)
4	40	< 50	212	não	680	alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Jan. 09) (em tratamento)
7	16	< 50	500	pneumonia a parainfluenza Influenza A (H1N1)	< 20	—
8	14	< 50	113	não	$6.3x10^5$	—
9	10	< 50	223	pneumonia da comunidade peritonite biliar	$4.5x10^6$	rejeição ligeira alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Nov. 11)
10	10	< 50	629	pneumonia da comunidade	< 615	—
11	9	< 50	641	peritonite biliar	$7.6x10^6$	—
12	2	57	522	não	$3.4x10^7$	rejeição ligeira alterações ligeiras de fase inicial de reinfecção C (Nov. 11)

O doente co-infectado com o VHB (doente 7) mantém carga vírica (ADN VHB) indetectável. À excepção de um (doente 10), todos os co-infectados com o VHC têm carga vírica elevada (ARN VHC) e as biopsias hepáticas efectuadas nos doentes [2,3,4,9 e 12] (esta última, menos de um mês após o TH), evidenciam recorrência de hepatite C, com alterações histológicas ligeiras de fase inicial, mas sem fibrose. Embora não sendo consensual qual o melhor momento para o retratamento, a doente 4, porque apresentava alterações das provas de função hepática, iniciou peguinterferão e ribavirina trinta e quatro meses após o transplante, não tendo ainda completado o esquema previsto de 48 semanas.

Com um acompanhamento que varia entre os dois e os quarenta e dois meses, não há para já evidência de toxicidade da TARv nem há evidência de progressão da infecção por VIH e a sobrevida a curto prazo é idêntica à referida na literatura. A reinfecção por VHC e qual a sua melhor abordagem são o grande motivo de preocupação no seguimento actual dos nossos transplantados.

/ Conclusões

De acordo com a experiência internacional acumulada e com a nossa própria experiência, o transplante hepático no infectado por VIH, é possível com segurança e sucesso em doentes cuidadosamente seleccionados. Até estarem disponíveis os resultados de mais estudos prospectivos, a decisão de transplantar um doente infectado por VIH deve ser individualizada, de acordo com critérios de inclusão e de prognóstico muito rigorosos, que nos indiquem, quais os doentes que mais podem beneficiar deste procedimento. A necessidade de TH na população infectada por VIH é expectável que venha a aumentar, devido à subida da prevalência da doença hepática e o principal problema a resolver no futuro imediato, é o da prevenção e tratamento da recorrência do VHC. Para já os resultados são satisfatórios, mas provavelmente será possível melhorá-los, com referenciação mais atempada dos doentes, com o uso de novos anti-víricos (inibidores da polimerase e inibidores da protease) que sejam menos tóxicos, mais eficazes e com menos interacções farmacocinéticas, com o recurso a novas classes de ARVs, como os inibidores da integrase e se for realista, com um aumento do número de dadores disponíveis.

Equipa multidisciplinar do centro hepato-bilio-pancreático e de transplantação do Hospital de Curry Cabral: Eduardo Barroso, Américo Martins, Jorge Paulino, Hugo Marques, João Coelho, Élia Mateus (Cirurgia); Fernando Maltez, João Machado, Fernanda Correia, Orlando Cardoso, Teresa Martins, Maria José Manata, Nída Garrido (Doenças infecciosas); Ana Morbey, Júlio Veloso, Helena Glória, Rui Perdigoto (Hepatologia); Adelaide Milheiro, Ana Carvalho (Anatomia Patológica); Alice Cordeiro (Imunohemoterapia); Luís Mourão (Cuidados Intensivos); L.Rosa, Élia Coimbra, T.Figueira (Imagiologia de intervenção); Inês Mega (Psicologia); Fernanda Moreno (Enfermagem).

/ Bibliografia

1. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. Transpl Int 1988;1:36-42.

2. Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E, et al. Liver Transplantation in patients with HIV infection. J Hepatol 2003(39):3-6.

3. Erice A, Rhame F, Heussner R, et al. Human Immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. Rev Infect Dis 1991;13:537-47.

4. Centers for Disease Control. Human immunodeficiency virus infection transmitted from an organ donor screened for HIV antibody-North Carolina. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987;36(20):306-8.

5. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, et al. Transplantation in HIV + patients. Transplantation 1990;49:354-8.

6. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, et al. An observational study of 11 French Liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 1994;19:854-9.

7. Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, et al. Outcome of orthotropic liver transplantation in patients with haemophilia. Gut 1998;42:744-9.

8. Consensus Statement on indications for liver Transplantation: Paris, June 22-23, 1993. Hepatology 1994;20:635-85.

9. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, et al. Baboon-to-human liver transplantation. Lancet 1993;341:65-71.

10. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.

11. Lima V, Hogg R, Harrigan P, et al. Continued improvement in survival among HIV- infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2007;21:685-92.

12. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. J Hepatol 2005(42):799-805.

13. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Int Med 2006;166:1632-41.

14. Soriano V, Barreiro P, Nuñez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. J. Antimicrob Chemother 2006;57:815-18.

15. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of Human immunodeficiency vírus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. Transplantation 2008;85:359-68.

16. Joshi D, Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in Human Immunodeficiency vírus -positive patients. Liver Transpl 2011;17: 881-90.

17. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of death in HIV-infected patients: the French national mortalité 2005 study. J Hepatol 2009;50(4):736-45.

18. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency vírus infected liver transplant recipients. J Infect Dis 2003;188:1412-20.

19. Roland M, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and Kidney transplant recipients: 1 and 3 year outcomes. Am J Transplant 2008;8:355-65.

20. Gow J,Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15(2):291-2.

21. Roland ME, Stock P. Solid organ Transplantation is a reality for patients with HIV infection. Current HIV/AIDS Reports 2006;3:132-8.

22. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. Liver Transpl 2004;10: S39-S53.

23. Tan-Tam C, Frassetto L, Stock P. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients. Aids Rev 2009;11:190-204.

24. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. Top HIV Med 2004;12(3):73-76.

25. Miró J,Montejo M,Rufi G, et al.Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004.Enferm.Infecc Microbiol Clin 2004;22(9):529-38.

26. O´Grady J,Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection. HIV Med 2005;6 (suppl 2):149-153.

27. Stock P, Roland M. Evolving clinical strategies for Transplantation in the HIV-positive recipient. Transplantation 2007;84:563-71.

28. Roland M, Stock P. Liver transplantation in HIV-infected recipients. Semin. Liver Dis 2006;26:273-84.

29. Stock P, Fung J. Viable strategies to facilitate liver transplantation for Human Immunodeficiency virus coinfection. Liver Transpl 2009;15:1003-6.

30. Miró JM, Blanco JL, Rimola A, et al. Evolution of HIV-1 infection and liver disease in HIV-1 infected patients with end-stage-liver disease (ESLD) who might be potential candidates for Liver Transplantation. 8th CROI 2001. Abst.577.

31. Quereda C, Moreno L, Moreno ME, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the Natural History of Decompensated Liver Cirrhosis in HIV-infected patients. 41st ICAAC 2001. Abst.I-204.

32. Ragni MV,Eghtesad B, Schlesinger K, et al. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. Liver Transpl 2005; 11 (11):1425-30.

33. Pineda J, García-García J, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of Hepatitis C virus-related chronic liver disease in Human Immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. Hepatology 2007;46:622-30.

34. Pineda J, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. Hepatology 2005; 41:779-89.

35. Carrión J, Martinez-Bauer E, Crespo G, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. J Hepatol 2009;50:719-28.

36. Roland M, Carlson L, Frassetto L, et al. Solid organ transplantation: referral, management and outcomes in HIV-infected patients. AIDS Reader 2006;16:664-8.

37. Peters MG. End-stage liver disease in HIV disease. Top HIV Med 2009;17(4):124-8.

38. Stock P. Rapid deterioration of HIV co-infected patients waiting for Liver transplantation is not predicted by Meld. Liver Transpl 2005;11:1315-17.

39. Samuel D, Duclos-Vallee. The difficulty in timing for liver transplantation in cirrhotic patients coinfected with HIV: in search for a prognosis score. Liver Transpl 2006;12:699-701.

40. Murillas J, Rimola A, Laguno M, et al. The Model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. Liver Transpl 2009;15:1133-41.

41. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, et al. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates. Gastroenterology 2010;138:159-64.

42. Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. Transplantation 2005;80:13-17.

43. Coull J,Turner D,Melby T, et al. A pilot study of the use of Mycophenolate Mofetil as a component of therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26(5):423-34.

44. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, et al. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions:an update. Kidney International 2004; (66):532-41.

45. Miró J, Torre-Cisnero J, Moreno A, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March 2005). Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23(6):353-62.

46. Moreno A, Bárcena R, Quereda C et al. Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation. AIDS 2008; (22):547-8.

47. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients co-treated with immunosupressive drugs. Am J Transplant 2009;9:1946-52.

48. Bickel M, Anadol E, Vogel M, et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir. J Antimicrob Chemother 2010;65:999-1004.

49. Marty F, Rubin R. The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. Transplant International 2006; (19):2-11.

50. Miró J, Montejo M, Castells L, et al. 5 year survival of HCV/HIV co-infected liver transplant recipients: a case/ control study.16th CROI 2009. Abst 833.

51. Huprikar S. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: an update. Rev Med Virol 2009;19(6):317-23.

52. Duclos-Vallée J, Vittecoq D, Teicher E, et al. Hepatitis C viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. J Hepatol 2005(42):341-9.

53. Roche B, Samuel D. Is early antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation superior to late treatment? The answer is no. Liver Transpl 2011;17:488-91

54. Castells L, Esteban J, Bilbao I, et al. Early antiviral treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients. Antivir Ther 2006;11(8):1061-70.

55. Wojcik K, Vogel M, Voigt E, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients:outcome in the Bonn cohort. AIDS 2007;21:1363-65.

56. Duclos-Valleé J, Féray C, Sebagh M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients co-infected with Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Hepatology 2008; 47:407-17.

57. Tateo M, Roque-Afonso A, Antonini T, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfected patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. AIDS 2009; 23: 1069-76.

58. Schreibman I, Gaynor JJ, Jayaweera D, et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HV-infected patients. Transplantation 2007;84: 697-705.

59. Coffin C, Stock P, Dove L, et al. Virological and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfected transplant recipients. Am J Transplant 2010;10:1268-75.

60. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis et al. Hepatitis B Immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2011;17:1176-90.

61. Terault N, Carter J, Carlson L, et al. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. Liver Transpl 2006;12: 801-7.

62. El Sayesh S, Keller MJ, Huprikar S, et al. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients. Pediatr Transplantation 2004;8:214-21.

63. Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver Transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. AIDS 2011;25:777-86.

64. Benedetto F, Tarantino G, Ruvo N, et al. University of Modena experience in HIV-positive patients undergoing Liver Transplantation. Transplant Proc 2011; 43:1114-8.

RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Candidíase Invasiva em Doentes Adultos Não-Neutropénicos Internados em Unidades de Cuidados Intensivos

Diagnostic and Therapeutic Management of Invasive Candidiasis in Adult Non-Neutropenic Intensive Care Patients

/ J. Mendes

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
Serviço de Medicina Interna do Hospital de Santa Marta

Correspondência:

João Mendes

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
Serviço de Medicina Interna
Hospital de Santa Marta

Centro Hospitalar de Lisboa Central
Rua de Santa Marta n.º 50
1169-024 Lisboa, Portugal

Telefone: +351 93 4855822
e-mail: joaojoaomendes@hotmail.com

/ Resumo

A frequência da Candidíase Invasiva em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) está a aumentar. A adopção de uma estratégia de início precoce de terapêutica antifúngica poderá reduzir a morbilidade, mortalidade e o tempo de internamento. Esta estratégia deverá ser ponderada face ao risco de aumento da toxicidade, custos e resistências aos antifúngicos. Nessa linha, o objectivo deste artigo é a construção de um auxiliar de decisão para o clínico na prática diária, de utilização simples, baseado na melhor evidência disponível, para a abordagem diagnóstica e terapêutica dos doentes em risco de infecção por Candida spp. internados em UCI. Opta-se por uma estratégia de diagnóstico baseada em modelo clínico preditivo (adaptado do Candida Score) e uma estratégia terapêutica atendendo aos princípios da de-escalação antibiótica e conversão precoce a formulação oral.

Palavras-chave: candidíase invasiva, cuidados intensivos, terapêutica .

/ Abstract

The frequency of Invasive Candidasis in Intensive Care Units (ICU) is increasing. Using a strategy of early initiation of antifungal therapy may reduce morbidity, mortality and length of stay. Use of this strategy must be balanced against the risk of toxicity, costs and emergence of resistance. In this line of thought, this article tries to develop, based on the best evidence available, a simple clinical decision tool which can be used bedside by the clinician for the diagnostic and therapeutic management of intensive care patients in risk of infection by Candida spp. We use a diagnostic strategy based in a clinical prediction rule (adapted from Candida Score) and a therapeutic strategy which attends to the principles of antibiotic de-escalation and rapid transition to oral formulation.

Palavras-chave: *invasive candidiasis, intensive care, therapy .*

/ Introdução

O diagnóstico de infecções fúngicas associadas ao Cuidados de Saúde (IFACS) aumentou significativamente nas últimas duas décadas devido aos avanços no suporte intensivo (incluindo a generalização da utilização de cateteres venosos centrais, alimentação parentérica e técnicas de substituição da função renal), nas técnicas cirúrgicas e nas estratégias profiláticas e preemptivas[1-2]. A *Candida spp.* é o agente mais frequente (≥95% do total de isolados de fungos) e é responsável por 6 a 11%[3] de todas as IFACS, sendo que um terço destas infecções[4] ocorrem em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Apesar dos valores diferirem significativamente entre autores, por estarem altamente dependentes da metodologia dos estudos, é estimada para estas infecções uma mortalidade crua de 30 a 40%[5-7] e atribuível de até 49%[8]. Associam-se, ainda, ao prolongamento do tempo de internamento[9] e ao aumento dos custos hospitalares[10].

A utilização de protocolos terapêuticos demonstrou eficácia na melhoria do prognóstico dos doentes com infecções fúngicas[11]. Nessa linha, o objectivo deste artigo é a construção de um algoritmo de utilização simples, baseado na melhor evidência disponível, para a abordagem diagnóstica e terapêutica dos doentes em risco de infecção por *Candida spp.* internados em UCI.

/ Microbiologia

A *Candida albicans* ainda é, a nível mundial, a espécie predominante causando >50% do total de todas as Candidíases Invasivas (CI). No entanto, na última década na América do Norte e em alguns centros da Europa[3], incluindo Portugal[12], detectou-se um aumento da prevalência das espécies de *Candida não-albicans*, como a *Candida glabrata, Candida krusei* e *Candida parapsilosis.*

Esta alteração epidemiológica é clinicamente importante, uma vez que tem implicações terapêuticas[13-14]. *A Candida glabrata* é frequentemente resistente ao fluconazol ou requer doses superiores, um fenómeno conhecido como Sensibilidade Dose-Dependente (S-DD). Da mesma forma a *Candida krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol. A *Candida parapsilosis* tem menor susceptibilidade *in vitro* às equinocandinas embora, em diversos estudos, a tradução clínica deste facto nunca tenha sido demonstrada[15-16].

A Tabela 1 resume o perfil de resistências das espécies de *Candida* clinicamente significativas bem como a sua terapêutica adequada.

/ Fisiopatologia da Candidíase Invasiva

Para compreender a interacção dinâmica entre colonização e infecção por Candida spp. e a necessidade da vigilância da colonização é necessário compreender a fisiopatologia da CI (Figura 1).

A *Candida spp.* faz parte da flora endógena de cerca de metade da população saudável e a quase totalidade de infecções invasivas por esta levedura tem origem endógena[5].
A colonização, definida como a presença de leveduras em locais não estéreis, é um pré-requisito para o desenvolvimento da CI e desenvolve-se após alterações na flora endógena permitindo o sobrecrescimento na superfície da pele e mucosas. A exposição repetida e/ou continuada aos factores de risco promove a invasão e disseminação de órgão em segundo tempo[17].

/ Estratégias de Abordagem Terapêutica

Existem três principais estratégias a considerar para a terapêutica da CI: dirigida (baseia-se na identificação cultural do microrganismo), empírica (baseia-se na avaliação de sinais e sintomas de CI na ausência de confirmação microbiológica) e de antecipação (baseia-se na avaliação de factores de risco e marcadores microbiológicos indirectos de CI na ausência

TABELA 1 – PADRÃO GERAL DE RESISTÊNCIAS DA CANDIDA SPP. E TERAPÊUTICA RECOMENDADA (ADAPTADO DA REFERÊNCIA [38])

	fluconazol	voriconazol	anfotericina B	equinocandinas	terapêutica de primeira linha				conversão a terapêutica oral	
C. albicans	S	S	S	S						
C. tropicalis	S	S	S	S						
C. parapsilosis	S	S	S	S/R	fluconazol 1x/dia	800mg 400mg	*e.v.* *e.v.*	(1.ª dose)	fluconazol 1x/dia	400mg *p.o.*
C. lusitaniae	S	S	S/R	S						
C. glabrata	S-DD/R	S-DD/R	**S/I**	S	caspofungina 1x/dia	70mg 50mg	*e.v.* *e.v.*	(1.ª dose)	voriconazol 12-12h	200mg *p.o.*
					anidalafungina 1x/dia1x/dia	200mg 100mg	*e.v.* *e.v.*	(1.ª dose)	APENAS SE ISOLADO SENSÍVEL	
C. krusei	R	S	**S/I**	S	micafungina 1x/dia	100mg	*e.v.*		voriconazol 12-12h	200mg *p.o.*

S (Sensível); S-DD (Sensível Dose-Dependente); S/I (Sensibilidade Intermédia); R (Resistente)

de sinais ou sintomas de doença)[8, 18]. Estas duas últimas estratégias podem ser incluídas num grupo alargado designado de terapêutica precoce, correspondendo à utilização de antifúngicos em doentes com elevado grau de suspeição (por dados clínicos ou marcadores serológicos) para CI na ausência de confirmação microbiológica[19].

Uma última nota para a terapêutica profilática cujo interesse na UCI está restrito aos receptores de transplante de órgão sólido (fígado, pâncreas e intestino delgado), pela incapacidade actual de definir os perfis dos doentes que dela beneficiariam sem que a sua utilização leve a um aumento das resistências ou selecção de espécies resistentes aos azóis[4].

Dado a baixa taxa de positividade das hemoculturas (< 50%), a inespecificidade dos sinais clínicos da CI (excepção feita à endoftalmite e ao envolvimento hepato-esplénico que são raros) e à elevada morbi-mortalidade associada ao início tardio da terapêutica[20] torna-se evidente que a terapêutica precoce é a estratégia com potenciais melhores resultados.

As bases específicas para seleccionar os doentes não neutropénicos para início de terapêutica antifúngica precoce não são claras, mas deverá de ser baseada em pelo menos um dos seguintes: avaliação dos factores de risco (incluindo a colonização) por modelos preditivos (scores clínicos) e/ou utilização de marcadores serológicos[21].

Marcadores Serológicos

Têm sido estudados múltiplos marcadores serológicos mas apenas dois parecem poder vir a desempenhar a curto prazo, papel no diagnóstico clínico da CI.

O 1-3-β-D-glucano é um componente da parede celular fúngica (não exclusivo da *Candida spp.*) cuja detecção por método colorimétrico ou cinético demonstrou sensibilidade de 69,8% e especificidade de 87,1% para o diagnóstico de CI. A sua generalização em UCI está limitada pelo elevado número de falsos positivos em doentes sujeitos a cirurgia (utilização de compressas) e terapêutica intensiva (antibioterapia, administração de albumina e hemodiálise com membranas celulósicas)[8].

Os mananos são igualmente componentes da parede celular fúngica mas, ao contrário do 1-3-β-D-glucano, apresentam ligação não-covalente o que os torna altamente imunogénicos. A principal desvantagem da sua utilização clínica é o facto do antigénio ser rapidamente depurado do soro, o que pode ser contornado através da combinação com a detecção do anticorpo aumentando a sensibilidade para 80% e a especificidade para 93%.

Nenhum dos outros métodos em investigação, como o D-arabinitol (metabólito da membrana celular), a enolase (componente do citoplasma celular) ou a *Polymerase Chain Reaction* (PCR), tem padronização e aceitação internacional ou está disponível comercialmente[22].

Em resumo, todos estes métodos quando baseados numa única amostra carecem de sensibilidade diagnóstica e apresentam especificidade muito variável, sendo na prática clínica de difícil acesso, alto custo e polémico valor diagnóstico. Assim sendo, torna-se necessária a utilização de estratégias complementares, nomeadamente a utilização de vários marcadores em combinação e/ou utilização de amostras seriadas (semanalmente para as combinações antigénio-anticorpo e duas vezes por semana para o 1-3-β-D-glucano) e a sua validação em estudos clínicos prospectivos.

Scores Clínicos

A colonização por *Candida spp.* em múltiplos locais não estéreis, utilização prolongada de antibióticos, presença de catéteres venosos centrais, alimentação parentérica, cirurgia (especialmente com lesão da barreira intestinal) e estadia prolongada em UCI são todos, a par de muitos outros, factores de risco para CI[3]. A sua utilização independente

não é clinicamente útil, no entanto, quando incluídos em scores clínicos demonstram-se úteis para a identificação do subgrupo de doentes que beneficiam de terapêutica precoce.

A utilização do Índice de Colonização Corrigido desenvolvido por Pittet et. al[5] tem elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CI e demonstrou reduzir de forma estatisticamente significativa a sua incidência sem aumento da resistência antifúngica[23]. No entanto está unicamente validado para doentes cirúrgicos e é de utilização complexa e laboriosa[4].

Um score de mais fácil utilização que pesa a presença de colonização multifocal, factores dependentes do hospedeiro e o estado fisiológico do doente, designado de Sevilha Score foi desenvolvido por um painel de peritos espanhóis[24] mas nunca validado na clínica o que impossibilita a sua generalização[4].

Mais recentemente, baseado no valor preditivo dos diferentes factores de risco, foi publicado o *Candida Score*[25]. Utilizando um modelo de regressão logística os autores encontraram 4 factores independentemente associados ao desenvolvimento de CI. Os scores para os factores individuais foram: nutrição parentérica (+0,908), cirurgia prévia (+0,997), colonização multifocal a *Candida spp.* (+1,112) e sépsis grave (+2,038). Um score >2,5 selecciona adequadamente os pacientes que beneficiam de terapêutica antifúngica precoce com uma sensibilidade de 81% e especificidade de 74%. Um estudo recente[26] confirmou a utilidade deste score na predição de infecção fúngica com uma especificidade e sensibilidade superiores aos do Índice de Colonização Corrigido.

A simplicidade e sensibilidade deste score clínico levou à sua generalização nas UCI europeias. Nos Estados Unidos da América (EUA) está generalizada a utilização de um modelo preditivo desenvolvido por Ostrosky-Zeichner[27] baseado numa análise retrospectiva do estudo NEMIS[7] que envolveu unicamente UCI Norte e Sul Americanas e que não reconhece a importância da colonização na fisiopatologia da CI.

Amostras para Vigilância da Colonização

Como se depreende da análise precedente a vigilância da colonização, a partir da primeira semana de internamento, é essencial na estratégia precoce, mas traz problemas logísticos.

A escolha de amostras para vigilância da intensidade de colonização por *Candida spp.* não está definida mas considera-se adequada a utilização das amostras com maior taxa de positividade como a urina e os aspirados gástricos/orofaríngeos e traqueais, que evitam a utilização das amostras menos fiáveis e com maior complexidade de manuseio, como as fezes[28].

Outro ponto, muitas vezes focado pelos microbiologistas clínicos, é a carga de trabalho adicional (e os custos associados) dos laboratórios hospitalares na vigilância da colonização. No entanto, no estudo EPCAN[28] os autores observaram que praticamente a totalidade dos doentes de elevado risco internados em UCI tinham à partida colheitas de amostras urinárias e respiratórias. Assim a carga de trabalho adicional limita-se ao processamento das amostras do tubo digestivo.

/ Terapêutica Antifúngica em Cuidados Intensivos

Na Tabela 2 apresentam-se os principais antifúngicos comercializados em Portugal com interesse na terapêutica em ambiente de Cuidados Intensivos, as doses aconselhadas, preços, formulações e necessidade de ajustes à função renal e/ou hepática.

Polienos

A anfotericina B é um polieno de espectro alargado que inclui praticamente todas as Candida spp. bem como a maioria das leveduras e fungos filamentosos. A *Candida lusitaniae* é intrinsecamente resistente à anfotericina B mas o seu significado clínico é, ainda, desconhecido[29]. O seu uso é limitado principalmente pelos efeitos adversos, nomeadamente os relacionados à perfusão e nefrotoxicidade que ocorrem em até 90% dos pacientes[30]. A utilização de

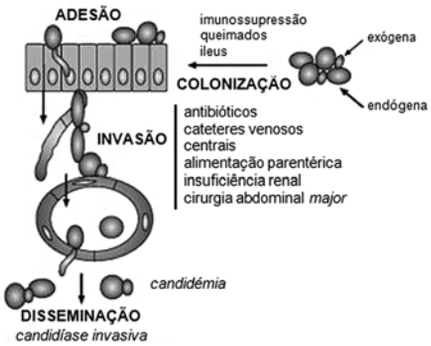


Figura 1: Fisiopatologia da Candidíase Invasiva (adaptado da referência)[17].

perfusões contínuas reduz a incidência de complicações sem perda de eficácia[31], necessita, no entanto, de uma via dedicada o que nem sempre é possível.

As formulações lipídicas são menos tóxicas[32-34], podem ser administradas de forma mais rápida e em doses superiores à formulação clássica são, no entanto, cerca de 100x mais caras o que restringe a sua utilização. Pequenos estudos não comparativos[32, 35] sugerem que as formulações lipídicas são tão eficazes como a anfotericina B clássica.

Existem três formulações lipídicas comercializadas: anfotericina B lipossómica (L-AmB, AmBisome®), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC, Abelcet®) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD, Amphocil®). Todas têm espectro de acção sobreponível, sendo que um estudo comparativo[34] sugere que a formulação lipossómica oferece maior protecção renal.

Os elevados custos, escassez relativa de evidência clínica e existência de terapêutica alternativa (azóis e equinocandinas) justificam a progressiva utilização da anfotericina B como fármaco de 2.ª linha[13-14, 36].

Azóis

Os azóis são moléculas de espectro antifúngico mais restrito, são bem tolerados e alguns fármacos estão disponíveis em formulação oral. Algumas moléculas pelo seu espectro de acção, características farmacodinâmicas e farmococinéticas (cetoconazol) ou

TABELA 2 – ANTIFÚNGICOS COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL COM INTERESSE NA TERAPÊUTICA EM UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS (com base nos dados disponíveis em[50])

Classe	Fármaco		Nome Comercial	Dose endovenosa			Oral	Preço (Diário)		Ajuste R	Ajuste H
POLIENOS	anfotericina B	deoxicolato ("clássica")	Fungizone ® (ampolas 50 mg)	indução:	0,25 mg/kg (x2 até manutenção)	1x/dia		*e. v.*	10 a 20 €	✔	
				manutenção:	1 mg/kg (pode ser colocada em perfusão contínua)	1x/dia					
		lipossómica	Ambisome® (ampolas 50 mg)	indução:	1 mg/kg (x2 até manutenção)	1x/dia		*e. v.*	620 a 776 €	✔	
				manutenção:	3 mg/kg (até 5 mg/kg)	1x/dia					
		complexo lipídico	Abelcet® (ampolas 100 mg)	manutenção:	5 mg/kg	1x/dia		*e. v.*	530 €	✔	
		dispersão coloidal	Amphocil® (ampolas 50 e 100 mg)	indução:	1 mg/kg (x2 até manutenção)	1x/dia		*e. v.*	163 a 327 €	✔	
				manutenção:	4 mg/kg (até 6 mg/kg)	1x/dia					
EQUINOCANDINAS	caspofungina		Cancidas® ((ampolas 70 e 50 mg)	carga:	70 mg	1.º dia		*e. v.*	488 a 621 €		✔
				manutenção:	50 mg	1x/dia					
	anidulafungina		Ecalta® (ampolas 100 mg)	carga:	200 mg	1.º dia		*e. v.*	440 a 559 €		
				manutenção:	100 mg	1x/dia					
	micafungina		Mycamine® (ampolas 100 mg)	manutenção:	100 mg	1x/dia		*e. v.*	ND		
AZÓIS	fluconazol		Diflucan® (ampolas 200 mg)	carga:	12 mg/kg (800 mg)	1.º dia	✔ (cápsula de 50, 100 e 200 mg)	*e. v.*	25 a 100 €	✔	✔
				manutenção:	6 mg/kg (400 mg)	1x/dia		*p. o.*	15 a 30 €		
	voriconazol		Vfend® (ampolas 200 mg)	carga:	6 mg/kg (400 mg)	1.º dia (12-12h)	✔ (comprimidos 200 mg)	*e. v.*	475 a 791 €	✔ *e. v.*	✔
				manutenção:	3 a 4 mg/kg (200 mg)	12-12h		*p. o.*	83 a 167 €		

R (função Renal); H (função Hepática); ND (Não Disponível)

ausência de estudos na CI (itraconazol, ravuconazol e posoconazol) não têm interesse em UCI e como tal não serão abordados[36].

O fluconazol demonstrou eficácia sobreponível à anfotericina B, com melhor tolerância, no tratamento da candidémia num grande estudo randomizado[37]. O seu excelente perfil de segurança, com poucos efeitos adversos e interacções medicamentosas, rapidamente o transformou no agente de primeira escolha no tratamento da CI no doente não neutropénico sem instabilidade hemodinâmica[11, 27, 38]. Alguns estudos demonstraram susceptibilidade dose dependente (S-DD) para a *Candida glabrata* o que levou alguns autores a propor doses de carga superiores (800mg/dia) com doses de manutenção de 400mg/dia, sem efeitos adversos adicionais[39]. Tem ainda um excelente perfil farmacocinético: (a) absorção não afectada pelo pH gástrico, alimentação ou doença permitindo uma biodisponibilidade oral de 90% com possibilidade de rápida transição para a formulação oral[21]; e (b) boa penetração no olho e sistema nervoso central[40]. A principal limitação à sua utilização em terapêutica empírica advém do progressivo aumento de espécies com resistência intrínseca ou adquirida[2, 12, 17, 36].

O voriconazol é um triazol estruturalmente relacionado ao fluconazol mas com maior potência e espectro de acção, incluindo espécies de Candida spp. resistentes ao fluconazol, bem como outras leveduras e fungos filamentosos emergentes. Demonstrou

num estudo multicêntrico[41] eficácia sobreponível à terapêutica com anfotericina B clássica seguida de fluconazol, com menos efeitos adversos. Apresenta formulação endovenosa e oral, com boa disponibilidade oral (≈90%) sendo, no entanto, a absorção limitada pela alimentação. A formulação endovenosa contém ciclodextrina e não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal e clearance de creatinina <50 mL/min[42].

A eficácia e tolerância ao voriconazol são afectadas pela grande variabilidade dos níveis séricos causada por uma farmacocinética não linear, polimorfismos do citocromo P450, interacções farmacológicas e disfunção hepática[43-44]; o que limita a sua utilização em UCI[36].

Tem sido utilizado essencialmente na terapêutica de de-escalação (e conversão a terapêutica oral) em infecções por *Candida kruzei* e *Candida glabrata* fluconazol-resistente voriconazol-sensível após realização de teste de sensibilidade[27].

Equinocandinas

As equinocandinas são uma nova classe de agentes antifúngicos que inibem a síntese do 1,3-β-glucano na parede fúngica. Têm actividade fungicida contra uma enorme variedade de fungos, incluindo Candida spp. resistentes aos triazóis[38]. São também eficazes sobre Candida spp. incluídas em biofilmes[45]. O perfil de segurança das equinocandinas é excelente com infrequentes efeitos adversos (flebites, elevação das enzimas hepáticas e reacções histamina-*like*).

Existem 3 equinocandinas aprovadas em Portugal (caspofungina, anidulafungina e micafungina) sendo que a micafungina não está ainda comercialmente disponível.

Apresentam espectros de actividade semelhantes e todas demonstraram eficácia (e não inferioridade perante a anfotericina B e/ou fluconazol) no tratamento da CI em estudos comparativos e não comparativos[46-49].

A escolha entre as 3 equinocandinas disponíveis deverá basear-se: (a) evidência clínica em ambiente de UCI (superior para a caspofungina[46]); (b) diferenças farmacocinéticas (maior semi-vida e menor potencial de interacções medicamentosas da anidulafungina[18]); e (c) diferença de preço (menor para a anidulafungina, aguardando-se ainda a atribuição de preço à micafungina[50]).

Os efeitos adversos negligenciáveis a par do efeito pós-antibiótico superior a 12 horas ausente no fluconazol torna-as a primeira escolha no tratamento da CI no doente não neutropénico com instabilidade hemodinâmica[21, 27, 38].

Uma última palavra para a terapêutica de combinação que sendo atraente não apresenta ainda suficientes estudos que validem a sua utilização[36].

/ Outras Medidas Terapêuticas

De forma geral os cateteres venosos centrais (CVC) devem ser substituídos perante candidémia, reduzindo a duração da fungémia e a mortalidade[13] de forma significativa. Este facto é especialmente válido quando a espécie em causa é a *Candida parapsilosis*, e deverá ser questionada perante doentes oncológicos pós-quimioterapia (em cuja fonte primária mais frequentemente é o intestino). Esta atitude deve ser mantida, sempre que possível, quando fazemos terapêutica precoce[21].

Follow Up

Todos os pacientes com grau de suspeição para candidémia devem ser submetidos a exame oftalmológico para exclusão de endoftalmite candidiásica, já que o tratamento deve ser instituído por período mais prolongado e eventualmente há necessidade de cirurgia para controlo do processo[13, 21].

Com a utilização de antifúngicos de largo espectro, com formulações exclusivamente endovenosas de elevado custo e com necessidade de cursos terapêuticos prolongados, torna-se essencial o desenvolvimento de uma estratégia de de-escalação antifúngica[27] e por uma questão essencialmente relacionada aos custos passar a terapêutica precocemente a oral.

A duração da terapêutica antifúngica na CI deve continuada por, pelo menos, 14 dias após a última hemocultura positiva, ou na ausência de positivação por 14 dias[27].

Testes de Susceptibilidade aos Antifúngicos

Apesar da estandardização introduzida pelo documento M27-A2 2002[51] a utilização clínica dos testes de susceptibilidade aos antifúngicos (TSA ou fungigramas) está limitada pela sua disponibilidade, custos, atraso na obtenção dos resultados e ausência de correlação bem estabelecida entre as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) e resposta clínica para todos os agentes[52].

Assim, em ambiente de Cuidados Intensivos, propomos que seja competência da Entidade Reguladora o envio de amostras aleatórias para Laboratório de Referência permitindo o conhecimento dos padrões locais de susceptibilidade das diferentes espécies, que orientam o clínico na selecção empírica dos antifúngicos. Esta estratégia demonstrou custo-efectividade em diferentes estudos[53].

Esta regra geral não inviabiliza que o clínico possa, sempre que clinicamente se justifique, fazer directamente o pedido de TSA.

/ Sumário da Estratégia e Conclusão

A Figura 2 sumariza a estratégia de investigação diagnóstica e terapêutica proposta. Disponibilizamos na *Internet* um algoritmo simplificado em suporte informático (https://skydrive.live.com/redir.aspx?cid=f9ae37729a03bc30&resid=F9AE37729A03BC30!165&parid=F9AE37729A03BC30!166&authkey=!AGKNwEsjZdD-zhY) para facilitar a utilização à cabeceira do doente.

De forma simplificada, a atitude do clínico em UCI para o diagnóstico de infecção fúngica deve de ser proactiva: vigiando a colonização e mantendo carácter de suspeição perante sépsis.

A utilização de marcadores serológicos, não estando ainda amplamente disponível nem validada, não pode ser ainda considerada uma opção viável. Recorreremos, então, aos scores clínicos, sendo que o de mais simples utilização é o *Candida Score*. Utilizado este modelo preditivo necessitaremos apenas da presença de sépsis grave e qualquer um dos outros três factores de risco ou da presença de todos eles (na ausência de sépsis grave) para considerar o início da terapêutica antifúngica precoce num doente particular em análise.

Feito o diagnóstico presumptivo de CI deve de ser iniciada terapêutica precoce tendo em conta: a) exposição prévia a azóis; b) sinais de compromisso hemodinâmico e/ou disfunção de órgão[19]; c) conhecimento das espécies de colonização do doente; e d) conhecimento do padrão de resistência locais. Os princípios gerais da terapêutica da sépsis[54] devem de ser respeitados.

Na evidência de melhoria clínica e sempre que haja isolamento de agente a terapêutica deve de ser de-escalada (e convertida a oral) mas nunca interrompida antes do 14.º dia.

A vantagem global (redução da morbi-mortalidade, custo-efectividade e ausência de aumento das resistências) da aplicação desta estratégia diagnóstica e terapêutica carece ainda de validação em estudos prospectivos, mas a sua utilidade como auxiliar de decisão para o clínico na prática diária é indiscutível.

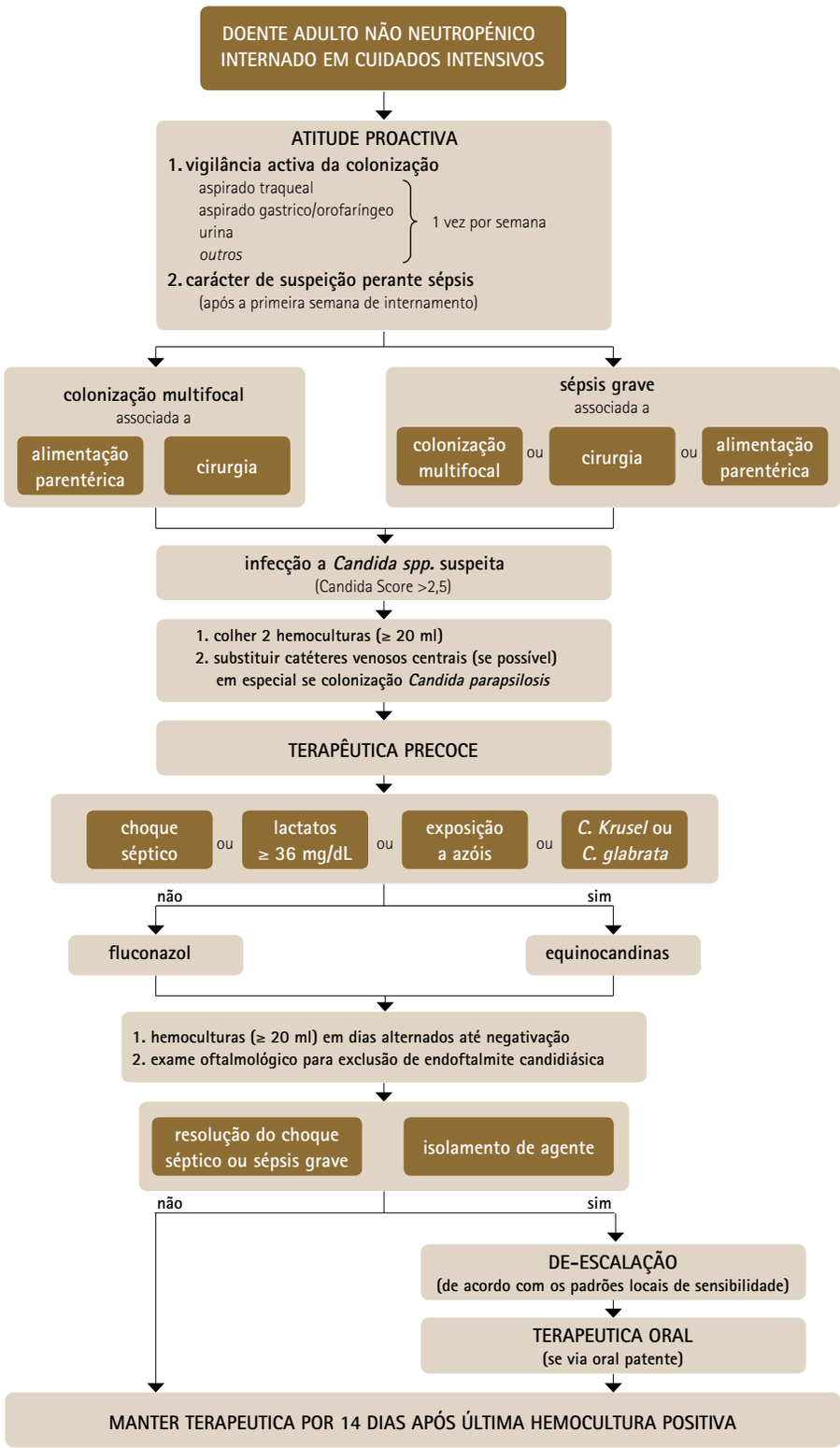


Figura 2: Abordagem diagnóstica e terapêutica da Candidíase Invasiva no doente não-neutropénico internado em Unidade de Cuidados Intensivos.

/ Bibliografia

1. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1455-60.

2. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(4):317-22.

3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-63.

4. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cayuela-Domínguez A. Management of invasive Candida infections in non-neutropenic critically ill patients: from prophylaxis to early therapy. International journal of antimicrobial agents. 2008;32:S137-S41.

5. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994;220(6):751-8.

6. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev. 1996;9(4):499-511.

7. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. 2001;33(2):177-86.

8. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. Intensive Care Med. 2008.

9. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. J Crit Care. 2002;17(3):168-75.

10. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis. 1998;27(4):781-8.

11. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, Jones MG, Moser SA, Baddley JW. Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005;52(1):29-34.

12. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonca D, Goncalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(5):365-74.

13. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;38(2):161-89.

14. Pappas PG. Treatment of candidiasis. Update on fungal treatment guidelines. 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 4-7 Outubro 2007 2007. San Diego, CA.

15. Walsh TJ. Echinocandins--an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347(25):2070-2.

16. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. N Engl J Med. 2006;355(11):1154-9.

17. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3(11):685-702.

18. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. Intensive Care Med. 2009;35(2):206-14.

19. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. Intensive Care Med. 2008.

20. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43(1):25-31.

21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35.

22. Zaragoza R, Peman J. The diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings. Advances in sepsis. 2008;6(3):90-8.

23. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004;32(12):2443-9.

24. Garnacho-Montero JL, C; Almirante, B; Álvarez, F; Cuenca, M; Garcia, JA. Recomendaciones terapéuticas en el paciente crítico no neutropénico. Conferencia de Consenso. Conclusiones. Med Intensiva. 2005;3(1):43S-52S.

25. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006;34(3):730-7.

26. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009;37(5):1624-33.

27. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26(4):271-6.

28. Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008.

29. Atkinson BJ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Candida lusitaniae fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. Med Mycol. 2008;46(6):541-6.

30. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of Candida species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis. 2003;3(12):772-85.

31. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. BMJ. 2001;322(7286):579-82.

32. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. J Infect Dis. 1996;173(5):1208-15.

33. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis. 1998;26(6):1383-96.

34. Wingard JR. Lipid formulations of amphotericins: are you a lumper or a splitter? Clin Infect Dis. 2002;35(7):891-5.

35. Noskin GA, Pietrelli L, Coffey G, Gurwith M, Liang LJ. Amphotericin B colloidal dispersion for treatment of candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 1998;26(2):461-7.

36. Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. Crit Care. 2008;12(1):204.

37. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997;16(5):337-45.

38. Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss Med Wkly. 2006;136(29-30):447-63.

39. Voss A, de Pauw BE. High-dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18(3):165-74.

40. Arndt CA, Walsh TJ, McCully CL, Balis FM, Pizzo PA, Poplack DG. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. J Infect Dis. 1988;157(1):178-80.

41. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005;366(9495):1435-42.

42. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. BMC Clin Pharmacol. 2006;6:6.

43. Dodds Ashley ES. Treatment options for invasive fungal infections. Pharmacotherapy. 2006;26(6 Pt 2):55S-60S.

44. Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(1):137-43.

45. Peman J, Canton E, Valentin A. [Activity of anidulafungin against Candida biofilms]. Rev Iberoam Micol. 2008;25(2):124-8.

46. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347(25):2020-9.

47. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet. 2007;369(9572):1519-27.

48. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007;356(24):2472-82.

49. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2007;45(7):883-93.

50. INFARMED (2009) Informação sobre medicamentos do INFARMED (Infomed) Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php. Consultada a 21 de Dezembro de 2011

51. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 2ª ed. Wayne, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.

52. Hospenthal DR, Murray CK, Rinaldi MG. The role of antifungal susceptibility testing in the therapy of candidiasis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;48(3):153-60.

53. Pfaller MA, Yu WL. Antifungal susceptibility testing. New technology and clinical applications. Infect Dis Clin North Am. 2001;15(4):1227-61.

54. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36(1):296-327.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Ocorrência da Estrongiloidose Autóctone em Portugal

Síntese retrospectiva

Occurrence of native Strongyloidiasis in Portugal

Retrospective revision

/ J. A. David de Morais[1]

[1] Chefe de Clínica do Hospital do Espírito Santo de Évora, aposentado. Doutoramento e Agregação em Parasitologia

Correspondência:

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

e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

/ Resumo

Recentemente, foi publicado na "Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas" um trabalho sobre um caso não autóctone de estrongiloidose num indivíduo de Trás-os-Montes, que teria contraído a helmitíase há mais de 50 anos (a infecção ocorreu durante um período em que trabalhou no estrangeiro). O diagnóstico foi feito aquando da reactivação da parasitose, no decorrer de terapêutica imuno-supressora para tratamento de uma doença de Hodgkin. Dado que a estrongiloidose pode permanecer quiescente e reactivar-se décadas mais tarde, como parasitose oportunista, o autor, motivado por este facto, decidiu proceder ao estudo retrospectivo dos trabalhos então publicados em Portugal, onde esta helmintíase intestinal foi endémica na Região Centro.

Palavras-chave: Estrongiloidose autóctone, Portugal, epidemiologia.

/ Abstract

Recently, a study was published in "Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas" regarding a non-autochthonous case of strongyloidiasis in an individual of Tras-os-Montes (Portugal), who had contracted the parasitic disease for over 50 years (the infection occurred during a period during which he worked abroad). The diagnosis was made during the reactivation of the parasite in the course of immuno-suppressive therapy for treatment of Hodgkin's disease. Since strongyloidiasis can remain quiescent and become active decades later, as an opportunistic parasite, the author performed a retrospective study of the works published in Portugal, where, in the Central Region, this intestinal helminthiasis was endemic.

Key-words: *autochthonous strongyloidiasis, Portugal, epidemiology.*

"Strongyloides stercoralis: *chez l'homme l'infestation peut exister presque indefiniment*."

Ann O'Fel, 1990

/ Introdução

A estrongiloidose é uma helmintíase intestinal que tem como agente etiológico um nemátodo, o *Strongyloides stercoralis*, outrora designado por *Anguillula stercoralis*, daí que a parasitose seja conhecida nos países de expressão francesa e espanhola por "anguilulose" (talqualmente como nós nos referimos a 'tricocefalíase', quando o parasita, em termos taxonómicos, deixou de designar-se *Trichocephalus dispar* para ser reclassificado como *Trichuris trichiura*). Tem distribuição mundial, interessando as regiões tropicais e temperadas, e estima-se em 40 a 60 milhões o número de indivíduos parasitados por esta nematodose.

O ciclo evolutivo (Fig.1) implica a existência na região duodeno-jejunal apenas de fêmeas adultas, que se reproduzem partenogeneticamente (ciclo assexuado ou homogónico): os ovos são depositados no interior da mucosa intestinal, onde eclodem, sendo então as larvas rabditóides ou rabditiformes expulsas para o exterior, aí evoluindo para larvas filariformes infectantes, aptas a penetrarem através da pele do indivíduo, dando reinício à infecção. Em condições especiais, as larvas rabditóides passam a filariformes no cólon, através da mucosa do qual podem penetrar e reinfectar o paciente por via directa interna; excepcionalmente, as larvas penetram na pele do próprio indivíduo na região peri-anal ou perineal (infecção directa exógena). No meio exterior, se existirem condições ambientais favoráveis de humidade e temperatura, as larvas rabditóides podem diferenciar-se em machos e fêmeas, que copulam (ciclo sexuado, heterogónico), originando-se, por ovoposição, larvas potencialmente amplificadoras da infecção humana.

O *S. stercoralis* tem como característica especial o facto de poder manter-se infectante indefinidamente nos indivíduos parasitados,[1] quer sob a forma assintomática, quer pauci-sintomática, quer com sintomatologia proteiforme, com períodos de remissão e recorrência, predominando os sintomas do domínio gastrenterológico. A sua acuidade no domínio da clínica assumiu, ultimamente, uma importância preocupante, em especial face a casos de depressões imunitárias (infecção por HIV, tratamentos anticancerosos, corticoterapia, alcoolismo, má nutrição, etc.), em que a parasitose pode determinar hiper-infecções e assumir um carácter sistémico, com localizações ectópicas, que conduzem com frequência ao *exitus*.[2,3,4,5,6,7,8,9]

A recente publicação de um caso de infecção por estrongiloidose não autóctone (o doente esteve ausente, há mais de 50 anos, da região de Trás-os-Montes, onde vivia), num idoso de 74 anos de idade, com doença de Hodgkin, tratado com quimioterapia e corticosteróides, e que desenvolveu um quadro grave daquela parasitose,[10] motivou-nos a escrever este trabalho de revisão retrospectiva, face ao facto – quiçá olvidado de muitos dos nossos médicos – de Portugal ter possuído variadíssimos focos endémicos de *S. stercoralis*, pelo que poderão existir ainda bastantes indivíduos infectados pela helmintíase em questão (por exemplo, no Reino Unido, em soldados ingleses capturados pelos japoneses no Oriente e mantidos prisioneiros entre *1942 e 1945*, ainda continuam a ser diagnosticados casos de estrongiloidose).[11]

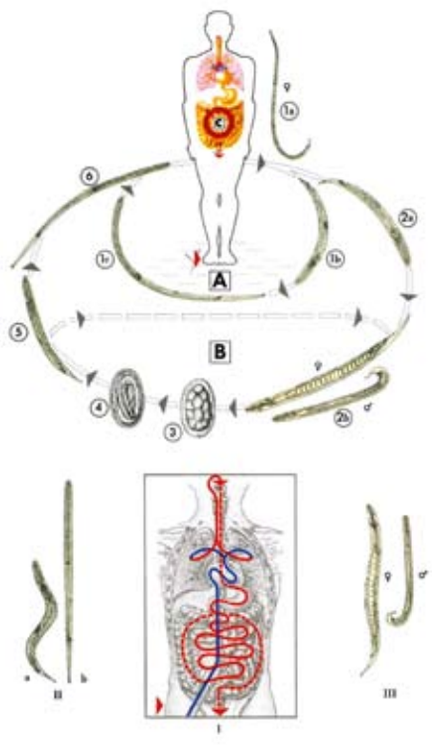


Figura 1: Ciclo evolutivo do Strongyloides stercoralis (reproduzido de G. Piekarski, 1962)[49]. 1a: verme adulto partenogenetico. A: ciclo exogeno directo, assexuado (1b e IIa: larva rabditoide; 1c e IIb: larva filariforme infectante). B: ciclo exogeno indirecto, sexuado (2a: larva rabditoide; 2b e III: diferenciacao em larvas macho e femea; 3: ovo apos a postura; 4: ovo contendo ja a larva; 5: larva rabditoide eclodida do ovo; 6: larva filariforme). C e I: ciclo endogeno, podendo originar a auto infeccao, interna ou externa.

/ Prevalência pretérita das nematodoses intestinais no País

A prevalência de helmintíases de transmissão feco-oral no nosso País apresentava, durante os primeiros três quartéis do século passado, valores verdadeiramente terceiro-mundistas (Figs 2 e 3).[12,13,14] Tão-só após a nossa adesão à CEE, em 1986, e com a atribuição de fundos estruturais que permitiram a instalação generalizada do saneamento básico, a situação se alterou significativamente (é óbvio que outras doenças de origem feco-oral, que não só as parasitoses,

detinham também incidências muito elevadas, como era o caso da febre tifóide).

Para uma melhor apreensão da importância pretérita das principais nematodoses intestinais então vigentes no País, vejamos, em traços gerais, qual a sua distribuição e quais as suas principais determinantes epidemiológicas.

a) Geo-nematodoses intestinais

Infecção através de ovos. *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*: a distribuição de ambos os parasitas pelo País corria de par. A sua prevalência aumentava de sul para norte e do interior para o litoral, atingindo, em termos globais, os valores mais elevados no Minho (Fig. 2) [13,14] Vários factores – geomorfológicos, climáticos e sociais – concorriam para esta distribuição territorial: a temperatura, a insolação, a humidade atmosférica e do solo, o coberto vegetal, a natureza dos terrenos, os hábitos de defecação nos quintais das habitações ou hortas adjacentes, a utilização de fezes humanas na fertilização de culturas, o aprovisionamento de água para consumo humano em locais contaminados, etc. De feito, sabe-se que as temperaturas amenas, a humidade elevada, a protecção contra a insolação solar directa propiciada pela vegetação e a riqueza em matéria orgânica dos solos permitem que os ovos (com a sua cápsula protectora externa) se mantenham viáveis durante longos anos, o que acontecia a norte do País, em especial nas regiões mais a oeste. Já a sul (com prospecções negativas no Baixo Alentejo – vide Fig. 2), face ao efeito esterilizante do sol, à baixíssima humidade atmosférica e do solo, à pobreza das terras em matéria orgânica, à estrutura xistosa dos terrenos – que no Verão atingem temperaturas muito elevadas – e à escassez de coberto vegetal ("*O Alentejo não tem sombra, / senão a que vem do céu!*"),[15] a viabilidade dos ovos é, neste contexto, rapidamente destruída. Obviamente que na nossa clínica hospitalar na região alentejana diagnosticámos casos esporádicos de ascaridose, mas tal ocorria apenas em contágios contraídos em microclimas restritos, *verbi gracia*, em hortas irrigadas.

Infecção através de larvas. Ancylostomidae (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*) e *S. stercoralis*: à semelhança do que ocorre com estes dois parasitas nas demais zonas endémicas no Mundo, também entre nós as suas áreas de distribuição se sobrepunham. Como a Fig. 4 documenta (c. f., outrossim, os mapas insertos em Noronha 1963,[16] Henrique de Oliveira 1966[17] e Fraga de Azevedo 1967[18]), foram detectados focos endémicos de estrongiloidose na região de entre Douro e Tejo (idem para a ancilostomose). Com efeito, se procedêssemos à elaboração da zonagem territorial[19] propícia à ocorrência de estrongiloidose, tão-só a região oeste do Centro do País reunia condições para a perpetuação da sua endemicidade. Uma vez que as larvas de ambos os parasitas evoluem para a forma infectante no solo (nos Ancylostomidae, a partir de ovos que aí eclodem; no *S. stercoralis*, a partir de larvas rabditóides), a norte do Douro e nas terras altas do Maciço Central, face às baixas temperaturas de Inverno, as formas larvares não têm condições propícias para sobreviverem no meio ambiente. A sul do Tejo e na chamada Beira Alentejana,[15] face às temperaturas esterilizantes e à penúria de humidade no Verão, também não existem condições de viabilidade das larvas. Enfatize-se que a existência de coberto vegetal, arbustivo e arbóreo, é de suma importância para a sobrevivência das formas larvares, dado que a vegetação filtra os raios solares, diminui a temperatura, conserva a humidade do solo e fornece matéria orgânica ao meio, criando um microclima propício à evolução e conservação das larvas: num estudo prospectivo que efectuámos em crianças da região do Andulo (Planalto Central de Angola), a estrongiloidose tinha prevalências significativamente mais elevadas em aldeias onde existia mais vegetação arbórea, designadamente as grandes "mulembeiras" (*Ficus psilopoga* Wew.), comparativamente com aldeias de escassa vegetação.[20]

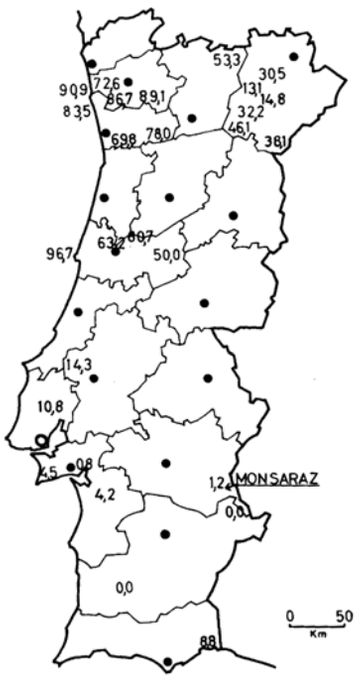


Figura 2: Estudos prospectivos sobre a prevalência da ascaridose em Portugal. Reproduzido de J. David de Morais, 1979.[13]



Figura 3: Estudos prospectivos sobre a prevalência da enterobiose em Portugal. Reproduzido de J. David de Morais, 1979.[13]

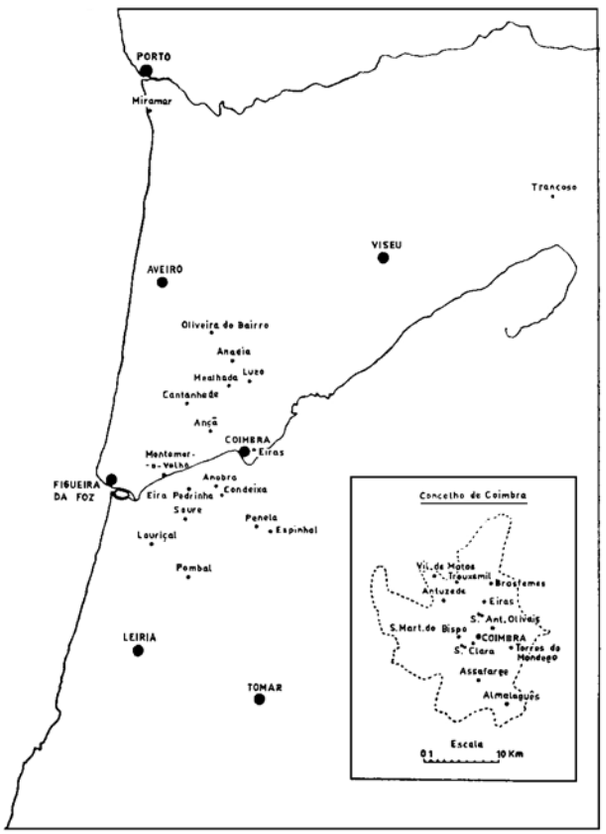


Figura 4: Focos endémicos de estrongiloidose em Portugal.
Reproduzido de Vieira, 1979. [37]

Outro factor de suma importância na infecção por Ancylostomidae e *S. stercoralis* era, então, a baixa frequência do uso de calçado no meio rural: com efeito, quer a ancilostomose quer a estrongiloidose são consideradas predominantemente "doenças de pé-descalço". Como é sabido, também as minas de extracção de metais reúnem condições muito propícias (temperatura, humidade, defecação no interior das galerias mineiras, etc.) para a ocorrência das parasitoses em questão, o que acontecia de facto em Portugal com o Ancylostomidae (por exemplo, na mina de Cabo Mondego a prevalência desta helmintíase chegou a cifrar-se em 98%),[21] se bem que, entre nós, a estrongiloidose nunca tivesse sido detectada em tais meios.

b) Domus–nematodose intestinal

Em território nacional, tão-só o *Enterobius vermicularis* interessa aqui considerar. Conforme se mostra na Fig. 3,[13,14] esta parasitose intra-domiciliária apresentava, entre nós, uma distribuição inversa à do *A. lumbricoides* e do *T. trichiura*, isto é, em termos gerais a prevalência da oxiuríase aumentava de norte para sul e do litoral para o interior. De feito, os ovos do *E. vermicularis* são depositados na região peri-anal já embrionados, ou embrionam num curto espaço de tempo. Depois, dispersam-se pelo meio habitacional ou aderem às mãos das crianças, o grupo etário mais atingido. Ora, os ovos embrionados são bastante frágeis, e, face às baixas temperaturas do interior das habitações das zonas mais a norte do País, tinham dificuldade em aí se manterem viáveis. Em contrapartida, as habitações a sul do território eram maioritariamente construídas em taipa ou adobe e pintadas de branco (reflectindo, pois, os raios solares), o que, em termos ecológicos, permite a existência de temperaturas amenas no seu interior.[22] Demais, o povoamento humano é no Centro e Norte do tipo disperso, enquanto no Sul é do tipo concentrado,[23] o que propicia contactos mais frequentes entre as crianças que, com as mãos conspurcadas e portadoras de ovos de *E. vermicularis*, mais facilmente transmitiam a oxiuríase a outras crianças.[13,14]

/ Epidemiologia da Estrongiloidose no País

Neste nosso estudo, supomos ter conseguido efectuar uma pesquisa bibliográfica exaustiva da literatura médica portuguesa sobre a ocorrência da estrongiloidose em Portugal. Identificámos cerca de uma vintena de trabalhos sobre o assunto (alguns dos quais nunca antes referidos pelos estudiosos portugueses da parasitose)[24,25] interessando diagnósticos efectuados,[16,18,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36] revisões gerais,[12,18,37] palestras dadas à estampa,[17,29] e até teses académicas[38,39] e uma lição para provas de Agregação[37]. Assim, passaremos a referir alguns aspectos mais importantes da análise desses trabalhos, ocupando-nos apenas dos casos autóctones, que não dos importados, descritos isoladamente ou em conjunto com casos nacionais (Brasil, Angola, Moçambique, Guiné).[27,34,35,36,37,40,41] Ressalvamos, *ab initio*, que, ao contrário do que pretendíamos fazer, não é possível o tratamento epidemiométrico dos dados publicados, face ao facto de os autores terem, o mais das vezes, privilegiado os aspectos puramente parasitológicos e laboratoriais (métodos de pesquisa, diferenciação larvar em coproculturas, etc.), em detrimento dos dados anamnésticos, epidemiológicos e clínicos dos casos assinalados.

Sexo:

Dos poucos trabalhos que contêm dados pessoais foi possível apurar-se a indicação de apenas 36 casos com o sexo expresso (em cerca de um total de 70 parasitados referidos), sendo 18 do sexo masculino (50,0%) e 18 do sexo feminino (50,0%) – amostragem, obviamente não significativa, mas suficientemente esclarecedora de que a exposição à parasitose era igual para ambos os sexos.

Idade:

Também nos deparámos com dificuldades na quantificação deste parâmetro. A idade está registada tão-só em 33 doentes, cujos extremos se situam entre 17 meses e 73 anos, sendo a média etária de 35 anos (amostragem também não significativa, mas indicadora de que a estrongiloidose ocorria em todos os grupos etários). Todavia, existe a indicação de mais três indivíduos como sendo "crianças", o que levaria a um abaixamento da média etária caso as idades tivessem sido expressas.

Profissões:

Apenas excepcionalmente é indicada a profissão dos indivíduos parasitados, sendo, todavia, de admitir que a maioria pertencesse ao sector primário, visto predominarem os trabalhos respeitantes ao ruralato (em 37 indivíduos com estrongiloidose estudados em Valência, em Espanha, 89% eram ou tinham sido trabalhadores rurais).[42] Concretamente, indicam-se as profissões de enfermeira (Lisboa), fotógrafo (Coimbra) e "lavrador" (Oliveira do Bairro). Nove prospectados com dados anamnésticos registados não teriam, obviamente, profissão, visto constarem como "crianças".

Cômputo global dos casos diagnosticados:

Coube a Aguiar e Ramalhão (1916) o mérito de terem descrito os dois primeiros casos de estrongiloidose no País, em indivíduos residentes em Xasqueira, concelho de Oliveira do Bairro, distrito de Aveiro, indivíduos esses que, subsequentemente, foram encaminhados para o Porto dado o quadro clínico grave de um deles.[26] Tratava-se de um "lavrador", de 29 anos de idade, que, há mais de 10-11 anos, sofria de uma "enterite" rebelde, com pequenas melhoras temporárias, grande emagrecimento e astenia intensa. O estudo das fezes mostrou a existência de abundantes larvas rabditóides de *S. stercoralis*: "(...) *Cerca de 40 larvas por mm3 de fezes ou seja 48 000 000 nas 24 horas para os 1 200cc de fezes líquidas* (...)". O doente viria a falecer num hospital do Porto, e a autópsia confirmou a existência de larvas "(...) *em todo o trajecto intestinal* (...)" e "enterite" com "(...) *perda completa das vilosidades* (...)." Como a mãe do doente referisse "*diarreias irregulares e intermitentes*", foi também estudada, tendo-se detectado nas fezes numerosas larvas rabditóides.

Todavia, Aguiar e Ramalhão (1916) descreveram, *nesse mesmo trabalho*, um terceiro caso de estrongiloidose: "(...) *Posteriormente tivemos ocasião de intervir em um caso nítido de anguílula estercoral, encontrado casualmente pelo nosso colega Dr. Mendes Lial em uma criança (...). Com o fim de estudar a eosinofilia, este nosso colega procedia a exames sistemáticos de sangue e fezes* (...)." Assim, nas fezes de uma criança do Hospital do Bonfim, encontrou "(...) *ninhos de anguílulas estercorais (...) Uma amostra destas foi* por nós *estudada com cuidado, obtendo os documentos gráficos aqui arquivados: machos e fêmeas de* Anguilula estercoralis (...)" Os autores reproduzem, no trabalho em causa, imagens que desenharam dos parasitas que observaram deste terceiro doente, imagens essas dignas de figurarem em qualquer compêndio de Parasitologia (Fig. 5). Contudo, a criança viria a sucumbir a uma difteria. Ora, o estranho é que *todos* os autores que, subsequentemente, publicaram trabalhos sobre estrongiloidose diagnosticados no País contabilizam, tão-só, os dois primeiros casos deste trabalho, ignorando o terceiro doente descrito:[26] leitura expedita do artigo médico e em que depois, face à dificuldade de obtenção do trabalho original (*Revista de Semiótica Laboratorial*, 1916), os demais autores foram sempre omitindo aquele terceiro caso clínico?

Um outro aspecto relevante respeita ao *timing* dos diagnósticos: "(...) *Depois fez-se um silêncio de morte sobre esta helmintíase, não se encontrando, na literatura médica nacional, qualquer referência a esta parasitose em Portugal Continental. (...) Entre os dois primeiros casos (...) e este [pretensamente o terceiro] agora identificado em Coimbra [1949], medeia um período de silêncio que se estende ao longo de 34 anos bem contados. Durante este período não aparece na literatura médica nacional qualquer referência à Strongyloidose [?].* (...)"[29] Também aqui se foi, pura e simplesmente, aceitando e reproduzindo esta asserção. Ora, entre 1914 e 1949 deparámos na nossa pesquisa bibliográfica com um caso nunca citado por nenhum dos investigadores portugueses de estrongiloidose: trata-se do trabalho de Violeta da Cunha (1934), que pesquisou parasitoses intestinais em crianças do Porto.[24] Este caso também ficou omisso: porque a autora pertencia ao domínio farmacêutico, que não ao médico?; porque a autora refere o caso como "Anguillula intestinalis"?

Do exposto resulta claro que o caso de estrongiloidose descrito por Henrique de Oliveira (1951) como sendo o terceiro diagnosticado no País, em 1949, foi afinal o quinto em que se identificaram parasitas de *S. stercoralis*.[29]

Outrossim, também um outro caso referido por Maia (1949) passou despercebido. A propósito de um estudo efectuado na Madeira, este autor diz-nos que "(...) J*á antes tínhamos assinalado no Continente larvas de rabditídios* (...)", mas, não sendo as fezes frescas, o autor pensou em possível contaminação, pelo que decidiu fazer estudos com fezes recentes: então, "(...) *as dejecções foram realizadas no laboratório ao abrigo de contaminações e imediatamente examinadas* (...)" sendo positivas para *S. stercoralis* num indivíduo do Brasil e numa "(...) *criança do sexo feminino, dos arredores de Coimbra.* (...)"[27] Finalmente, Gonçalves e Boffa-Molinar (1985), no último trabalho em que se referem casos de estrongiloidose (um estudo prospectivo, feito a 791 crianças das escolas primárias do concelho de Condeixa-a-Nova), encontraram duas crianças contagiadas por *S. stercoralis*.[25]

Ora, se em relação a este último estudo[25] é óbvio que ele não poderia ter sido referido em trabalho anteriores, já os casos não mencionados de Aguiar e Ramalhão (1916)[26] – o seu terceiro caso –, Violeta da Cunha (1934)[24] e Maia (1949)[27] não podem deixar de suscitar alguma perplexidade, tanto mais que vários estudiosos da estrongiloidose no País foram fazendo sucessivas reavaliações dos totais nacionais diagnosticados, quer em trabalhos de divulgação de novos casos, quer em trabalhos de recapitulação e actualização.

Demais, há trabalhos em que se anunciaram diagnósticos que depois não vimos publicados: "(...) *Também o Prof. Carlos Trincão nos deu notícia pessoal de um caso* (...)";[43] "(...) *Temos em estudo mais alguns casos desta parasitose a que, em devida altura, daremos publicação [segundo as nossas investigações, nenhum dos autores da afirmação deu ao prelo estes casos]*;[32] "(...) *A recente comunicação pessoal que nos foi feita pelo Prof. H. de Oliveira sobre mais dois casos autóctones* (...)",[35] etc.

Assim, ao compulsar-se o último trabalho de apuramento da totalidade de casos de estrongiloidose putativamente diagnosticados no País,[37] haverá que acrescentar aos 65 casos ali referidos também os que se apontaram mais acima. Se considerarmos ainda os casos mencionados mas não publicados subsequentemente, alguns casos de "comunicação pessoal" e diagnósticos feitos em laboratórios particulares que não foram objecto de publicação, não será difícil admitir-se que terão sido identificados em Portugal Continental mais de uma centena de casos autóctones, a que haverá que acrescentar pelo menos outros 58 casos da Madeira[27,43] (a generalidade dos autores refere 54 casos madeirenses da parasitose no trabalho de 1949 de Celestino Maia, mas o autor é bem claro: "(...) *54 cas personnels et autochtones de ce parasitisme* [Strongyloidose *humaine*] – 53 *à Madère et 1 au Portugal Continental* (...)".[27]

Mas, mesmo assim, a relevância da estrongiloidose no território nacional ficou, por certo, subestimada. É sabido que a casuística publicada e as estatísticas oficiais da maioria das doenças infecciosas e parasitárias (que não só) peca, entre nós, por manifesto defeito. A situação real torna-se, contudo, mais correcta quando se complementam os dados clínicos e laboratoriais com estudos prospectivos no terreno: por exemplo, nas prospecções de campo de Ancylostomidae, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Enterobius vermicularis* é possível encontrarem-se prevalências que ultrapassam mesmo os 90%[13,14,21] – vide, a título ilustrativo, as Figs 2 e 3 – quando as casuísticas clínicas e oficiais publicadas se restringem a números extremamente baixos. Ora, um trabalho sistematizado de estudo da prevalência no terreno abrangendo a zona Centro do País nunca foi realizado para a estrongiloidose. Significativamente, numa prospecção feita em 81 amostras de fezes na *cidade* de Coimbra (Bairro da Conchada), "(...) *oito foram positivas para Strongyloidose Stercoralis* (...)", isto é, 10%![16] Daqui se deduz que o total de indivíduos que, outrora, se contagiaram na região Centro do País deverá, presuntivamente, ter-se situado em alguns milhares, que não foram diagnosticados porque a infecção é muitas vezes assintomática ou porque os médicos não valorizaram a sua incaracterística sintomatologia: "(...) *Tem sido sempre* o acaso *o grande responsável pelo diagnóstico dos casos de Strongyloidose em Portugal* (...)."[31]

Distribuição territorial da estrongiloidose:

Vejamos quais os distritos e concelhos onde foram detectados casos de infecção por *S. stercoralis*.

- Distrito do Porto: concelhos do Porto e Vila Nova de Gaia (Miramar, freguesia de Arcozelo).
- Distrito de Aveiro: concelhos de Anadia, Mealhada e Oliveira do Bairro.
- Distrito de Coimbra: concelhos de Cantanhede, Coimbra, Condeixa, Montemor-o-Velho, Penela e Soure.
- Distrito da Guarda: concelho de Trancoso.
- Distrito de Leiria: concelho de Pombal.
- Distrito de Lisboa: concelhos de Lisboa e Mafra (Ericeira).

Por concelhos, a maior relevância cabia, inegavelmente, ao concelho de Coimbra, atingindo mesmo bairros dentro da própria cidade e várias freguesias: Bairro da Conchada, Guarda Inglesa, Almalaguês, Antuzede, Assafarge, Brasfemes, Eiras, S. Martinho do Bispo, Santa Clara, Santo António dos Olivais, Torres do Mondego, Trouxemil e Vil de Matos.

No Alentejo, num aprofundado estudo sobre alimentação local, foram feitas pesquisas de parasitas intestinais em 120 indivíduos, tendo-se detectado um caso de "Strongiloidaeae" [sic – trata-se, por certo, de gralha tipográfica], dois de "Taeniidae" e seis de *Hymenolepis nana*, mas não se registou a presença de *A. lumbricoides* nem *T. trichiura*.[44] Ora, conforme dito supra, os ovos e larvas dos nemátodos não se mantém viáveis em meios áridos, mas os ovos dos céstodos ("Taeniidae" e *H. nana*, no estudo em questão) são muito resistentes a essas condições adversas, assim que, por exemplo, o *Echinococcus granulosus* apresente prevalências muito elevadas em várias regiões desérticas de África e Ásia. O único Strongyloididae que interessa a parasitologia humana é o *S. stercoralis*;[45] todavia as condições eco-climáticas do local estudado (uma zona interessando os concelhos de Mourão/Amareleja) sugerem que só poderia ter-se tratado de um caso espúrio: em Amareleja, há alguns anos, observou-se a temperatura de Verão mais alta desde que existem registos em Portugal, pelo que as larvas de *S. stercoralis* não conseguem ali sobreviver. Assim, o diagnóstico em causa só poderia corresponder a um caso não tópico (não foram fornecidos elementos clínico--epidemiológicos do indivíduo em que foi identificado o Strongyloididae), devendo, pois, ser interpretado como de importação: da região centro do País ou do estrangeiro? – eis a questão.

Os casos de dois dos distritos referidos merecem algumas reflexões. No distrito do Porto, o Prof. Machado Vaz (1958) diagnosticou dois casos em Miramar,[46] e nós valorizamos outros dois. Defeito, Aguiar e Ramalhão (1916) descreveram o terceiro caso português de estrongiloidose que, como já referimos, foi omitido nos trabalhos subsequentes de literatura médica: tratava-se de uma criança internada no Hospital do Bonfim, no Porto, por "laringite diftérica", em que, para o estudo de uma eosinofilia, se efectuaram exames coprológicos, identificando-se vermes de *S. stercoralis* (Fig. 5).[26] Outrossim, Violeta da Cunha (1934) identificou mais um outro caso ao estudar as parasitoses intestinais em 275 crianças, "(...) *entre 2 e 18 anos, (...) na maioria crianças hospitalizadas ou internadas em asilos.* (...)"[24] Deduz-se, pois, que nestes dois casos concretos dever--se-ia estar perante crianças da classe pobre. A questão que se põe, uma vez que estas crianças constituíram os únicos diagnósticos *conhecidos* de estrongiloidose a norte do rio Douro, é se o Porto teria

condições para a instalação ali desta parasitose. Ora, se ocorreram casos em Miramar (Fig. 4), então, para nós, do ponto de vista epidemiológico, as condições seriam ainda mais propícias na *cidade* do Porto: aqui existiam as chamadas "Ilhas" – que nós ainda conhecemos –, verdadeiras ilhas de miséria 'medieval', falhas das mais elementares condições de salubridade, que, aliás, estiveram na origem e propagação de várias epidemias 'pestilenciais',[47] sendo por isso que Ricardo Jorge tenha chamado ao Porto uma "cidade cemiterial". Assim, qualquer introdução de *S. stercoralis* nestes espaços (hipótese extremamente provável) encontraria, por certo, condições para se manter, contagiando em especial as crianças que, descalças, contactavam de perto e frequentemente com o solo conspurcado.

Quanto ao distrito de Lisboa, o primeiro caso ali assinalado dizia respeito a uma doente do Dr. Pulido Valente, cujo estudo e descrição foi feita por Fraga de Azevedo e Amadeu Colaço (1950): tratava-se de uma enfermeira de um hospital de Lisboa, com gastralgias, vómitos e diarreia, que foi emagrecendo até perder 20,5 kg de peso; tinha eosinofilia elevada (66%, em 11 600 leucócitos); fez muitos e variados estudos, encontrando-se, por fim, larvas de *S. stercoralis* no suco duodenal e nas fezes. Do inquérito epidemiológico, os autores concluíram pela possibilidade "(...) *que se tenha infectado no hospital ao mudar as arrastadeiras ou roupas sujas, pois trabalha no hospital da CUF onde é frequente estarem internados doentes das Colónias, principalmente marítimos daquela empresa vindos da Guiné* (...)"[28]

/ Conclusões

A extensão territorial que, no nosso País, outrora interessava o *S. stercoralis*, cobrindo quer espaços rurais quer urbanos (Fig. 4), era tal que, obviamente, o número de indivíduos potencialmente expostos à sua infecção se cifraria, por certo, num quantitativo bastante elevado.

Se bem que em termos epidemiométricos rigorosos não existam dados que permitam calcular o seu grau de endemicidade (por exemplo, no estudo prospectivo mais sistematizado que então se realizou, no Bairro da Conchada, na cidade de Coimbra,[16] não é possível dispor-se do número da população total que interessava aquele domínio de estudo, o que inviabiliza o cálculo da incidência da estrongiloidose), o facto é que a prevalência de 10% ali apurada permite inferir que se tratava de um foco urbano hiper-endémico. Aliás, outros focos hiper-endémicos existiam então, por certo, designadamente em Eiras. Tome-se um exemplo: "(...) *Para efeito de uma* aula prática *de Parasitologia, mandámos [Prof. Henrique de Oliveira] procurar, nos Hospitais da Universidade de Coimbra, fezes de doentes ali internados e oriundos de Eiras, na esperança de encontrarmos ovos de Ancylostomidae*"; foram trazidas fezes de uma criança de sete anos, e o exame coprológico mostrou: "(...) *ovos de* Ascaris lumbricoides*, ovos de* Trichocephalus dispar *e larvas rabditoides e filariformes de* Strongyloides stercoralis (...)"; os autores resolveram então estudar uma outra irmã daquela criança, identificando também larvas rabditoides de *S. stercoralis*.[31]

Assim, dada a presuntiva endemicidade elevada do *S. stercoralis* na região Centro, a extensão da área atingida (em certas zonas, pode dizer-se que não existiam apenas "focos", mas sim manchas contínuas, como era o caso do concelho de Coimbra), o baixo nível socioeconómico da população, o hábito então corrente do pé-descalço, a utilização de fezes humanas na fertilização de culturas agrícolas, a inexistência de saneamento básico, o consumo de água inquinada (as larvas de Ancylostomidae não sobrevivem em meio hídrico, mas as de *S. stercoralis* sim), a deficiente cobertura da assistência médica às populações, etc., etc., – parece-nos pertinente admitir que, então, vários milhares de indivíduos se teriam contagiado com aquele parasita, tanto mais que os estudos publicados interessavam apenas o domínio laboratorial – "(...) *continua a ser, entre nós, um achado de laboratório* (...)" –, que não o clínico. Enfatizamos que numa região de

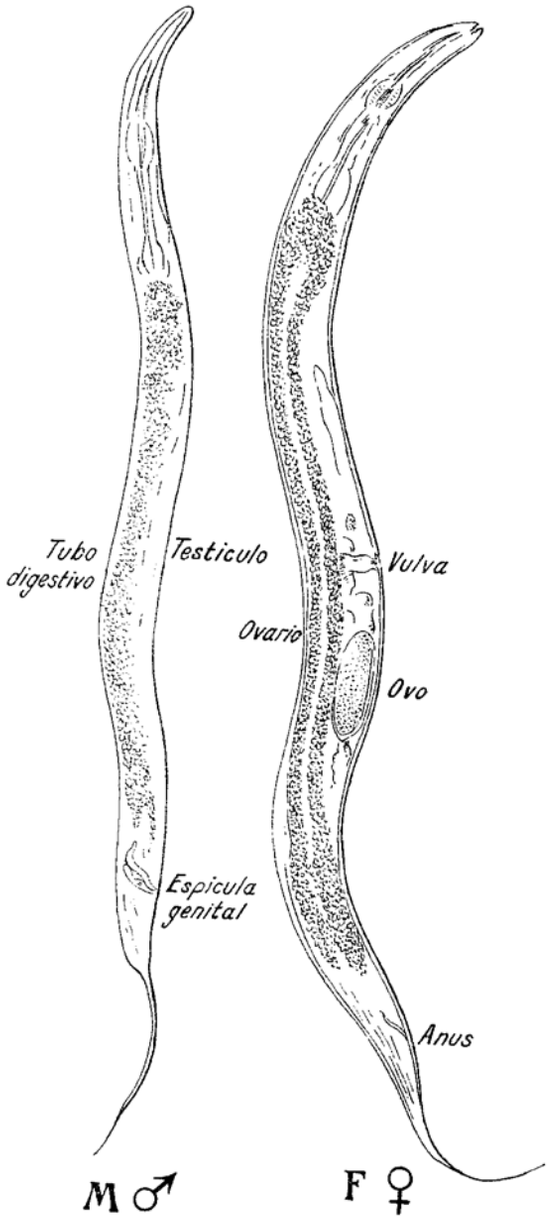


Figura 5: "*Anguilula estercoralis* macho (M) e fêmea (F). X 230. Desenho à câmara clara, Laboratório" (caso clínico nº 3), Aguiar e Ramalhão, 1916, p. 542. [26]

Espanha (Valência) com características epidemiológicas e socioeconómicas quiçá semelhantes às de Portugal, num hospital geral, de 1990 a 1997 diagnosticaram-se 152 casos autóctones de estrongiloidose.[48]

Demais, apesar do carácter em geral assintomático ou pauci-sintomático da parasitose, ficaram registados casos de assinalável gravidade: logo o primeiro indivíduo diagnosticado no País saldou-se

por uma hiper-infecção, que conduziu ao exitus do doente;[26] no caso de uma criança de 17 meses de idade (figura entre as mais baixas idades conhecidas para a estrongiloidose), a quem foi atribuído o falecimento por meningite tuberculosa, por certo que a concomitante estrongiloidose terá também concorrido para um agravamento da situação;[29] outro tanto se deverá ter passado com o caso de outra criança que teria falecido por difteria[26] (se estas duas crianças tivessem sido autopsiadas, muito provavelmente, face às coexistentes doenças debilitantes e imunodepressivas, teriam sido encontradas formas sistémicas de estrongiloidose); uma enfermeira de um hospital de Lisboa viu o seu grave caso clínico arrastar-se por longo espaço de tempo, perdendo 20,5 kg de peso; o caso de um indivíduo residente na cidade de Coimbra que "(...) *no curto espaço de cinco meses (...) passou pela mão de cinco médicos, tendo o seu sofrimento [emagrecimento de 15 kg, etc.] sido rotulado, sucessivamente de: "nervosismo", gastropatia, enteropatia e, finalmente, de distonia neuro-vegetativa.* (...)"[32], etc., etc.

Ora, como é sabido, na grande maioria dos infectados o *S. stercoralis* permanece quiescente, podendo a infecção persistir "*presque indéfiniment*"[1] mas surgir muito tempo depois como 'parasitose oportunista'. Assim, a questão que se coloca é a de saber-se quantos indivíduos com infecção autóctone de estrongiloidose, contraída outrora no nosso País (para já não falarmos dos emigrantes de torna-viagem, turistas e imigrantes), albergarão ainda o parasita, e se os médicos, face à sua sempre possível reactivação (pela ocorrência de doenças imunodepressoras, instituição de terapêuticas citostáticas ou corticosteróides, alcoolismo, diabetes, malnutrição, doenças debilitantes, etc.) estarão cientes dessa possibilidade. Entendemos, pois, que os médicos portugueses (em especial os gastrenterologistas, os infecciologistas, os internistas, os oncologistas e os dermatologistas) deverão considerar essa hipótese em certos quadros clínicos com sintomatologia incaracterística e de diagnóstico incerto, como recentemente aconteceu entre nós.[10]

/ Bibliografia

1. O'Fel A. Parasitologie. Mycologie, 4e édition. Paris: Éditions C. et R., 1990.

2. Casati A, Comero G, Muttini S et al. Hyperacute pneumonitis in a patient with overwhelming Strongyloides stercoralis. European J Anaesthesiology 1996; 13: 498-501.

3. Richter J, Muller-Stover I, Strothmeyer H et al. Arthritis associated with Strongyloides stercoralis infection in HLA B-27-positive African. Parasitol Res 2006; 99: 706-707.

4. Drug V, Haliga R, Akbar Q et al. Ascites with Strongyloides stercoralis in a patient with acute alcoholic pancreatitis and liver cirrhosis. J Gastrointestin Liver Dis 2009; 18: 367-369.

5. Dulley FL, Costa S, Cosentino R et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2009; 43: 741-742.

6. Incani RN, Hernández M, González ME. Hyperinfection by Strongyloides stercoralis probably associated with Rituximab in a patient with mantle cell lymphoma and hyper eosonophilia. Rev Inst Med Trop S. Paulo 2010; 52: 221-224.

7. Kosmadakis G, Georgoulias C, Filiopoulus V et al. Lethal Strongyloides stercoralis superinfection in an immunocompromised patient. Renal Failure 2010; 32: 750-752.

8. Yassin MA, Omri H, Al-Hijji I et al. Fatal Strongyloides stercoralis hyper-infection in a patient with multiple myeloma. Braz J Infect Dis 2010; 14: 536-539.

9. Bello AD, Severo CB, Oliveira FM, Severo LC. Disseminated paracoccidioidomycosis (simulating lung cancer) and Strongyloides stercoralis hyperinfestation in a steroid-treated patient. J Clin Microbiol 2011; 49: 2054-2055.

10. Nunes C, Alves M, Soares D et al. Estrongiloidíase em doente com doença de Hodgkin. Caso clínico. Revista Portuguesa Doenças Infecciosas 2011; 7: 82-87.

11. Gill GV, Welch E, Bailey JW, Bell DR, Beeching NJ. Chronic Strongyloides stercoralis infection in former British Far East prisoners of war. Q J Med 2004; 97: 789-795.

12. Fraga de Azevedo J. Soil-transmitted helminths in the Portuguese Republic. Anais Inst Med Trop 1964; 21: 273-312.

13. David de Morais JA. Subsídios para o conhecimento epidemiológico das helmintíases intestinais endémicas na freguesia de Monsaraz (Alto Alentejo). Revista Portuguesa Doenças Infecciosas 1979; 2: 155-175.

14. David de Morais JA. Helmintíases Intestinais Endémicas na Freguesia de Monsaraz (Alto Alentejo). Subsídios para o seu Conhecimento Epidemiológico. Lisboa: Cooperativa Editora Infecon, 1984, pp. 6-7, 23-28.

15. Girão A. Esboço de uma carta regional de Portugal, 2ª edição. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 1933.

16. Noronha IJP. O problema da strongyloidose stercoralis (a propósito de um pequeno surto despistado no Bairro da Conchada, em Coimbra). II – Diagnóstico, terapêutica, distribuição geográfica em Portugal Continental. Coimbra Médica 1963; 10: 465-491.

17. Henrique de Oliveira. Parasitologia no trabalho rural. Coimbra Médica 1966; 15: 959-971.

18. Fraga de Azevedo J. Sobre a epidemiologia e diagnóstico da estrongiloidose. Médico 1967; 18: 267-270.

19. David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1998, pp. 188-192.

20. David de Morais JA, Gouveia A, Rosa J. Subsídios para o conhecimento médico e antropológico do povo Undulo. Anais Instituto Higiene Medicina Tropical 1975; 2: 143-256.

21. Rico T. Indigenous hookworm disease in Portugal. Arquivos Instituto Câmara Pestana 1932; 6: 91-121.

22. David de Morais JA. Antropo-Ecologia das construções tradicionais. Madrid: Instituto Carlos III, INSALUD (Excerpta Tropicalia II, IV Curso de Enfermedades Tropicales y del Viajero) 2000; 6: 79-89.

23. Comissão Nacional do Ambiente. Habitat 76. Lisboa: Ministério do Ambiente, 1975.

24. Violeta da Cunha. Os parasitas intestinais nas crianças do Pôrto. Portugal Médico 1934; 18: 351-353.

25. Gonçalves LMM, Boffa-Molinar AT. Parasitoses intestinais na população escolar do concelho de Condeixa-a-Nova. Saúde Infantil 1985; 7: 151-159.

26. Aguiar A, Carlos Ramalhão. Contribuição ao estudo da Anguilulose em Portugal. Revista de Semiótica Laboratorial 1916; 1: 521-554.

27. Maia CC. Parasitismo humano por Strongyloides stercoralis em território português (notas sobre 54 casos autóctones da Metrópole). Jornal do Médico 1949; 14: 91-101.

28. Fraga de Azevedo, Amadeu Colaço. Incidência das parasitoses intestinais e hepáticas em Portugal e seu diagnóstico laboratorial. Boletim Clínico dos Hospitais Civis de Lisboa 1950; 14: 265-312.

29. Henrique de Oliveira. Uma helmintíase ignorada – a strongyloidose. Médico 1951; 2: 85-87.

30. Henrique de Oliveira. Mais um caso autóctone de Strongyloidose. Medicina Contemporânea 1951; 69: 479-490.

31. Henrique de Oliveira, Branco JR. Mais 3 casos autóctones de strongyloidose. Coimbra Médica 1955; 2: 847-856.

32. Araújo AB, Raposo JM. Strongyloidose. Terapêutica pelo iodeto de ditiazina. A propósito de mais um caso, diagnosticado em Coimbra. Coimbra Médica 1959; 6: 933-945.

33. Noronha IJP. O problema da strongyloidose stercoralis (a propósito de um pequeno surto despistado no Bairro da Conchada, em Coimbra). I – Ciclo biológico; patogenia e clínica. Coimbra Médica 1963; 10: 351-376.

34. Rodrigues de Figueiredo J, Patrício JAB. A strongyloidíase no quadro das helmintíases intestinais. Coimbra Médica 1965; 12: 1189-1194.

35. Pratas JS. Contribuição ao estudo da estrongiloidose em Portugal. Denúncia de mais 23 casos, 15 dos quais autóctones. Coimbra Médica 1973; 20: 287-303.

36. Pratas JS, Sant'Ana ACM. Algumas notas sobre 11 novos casos de estrongiloidose identificados no Centro de Portugal. Jornal do Médico 1976; 90: 541-543.

37. Vieira RA. O "Strongyloides stercoralis". Um nemátodo de relevante importância em medicina humana. Jornal do Médico 1979; 100: 109-126.

38. Lopes de Almeida RC. Clínica e Frequência das Helmintíases Intestinais na Infância. Coimbra: Universidade de Coimbra, 1959 (tese de licenciatura).

39. Noronha IJP. Despistagem de casos de Estrongyloidose no Bairro da Conchada de Coimbra. Coimbra: Universidade de Coimbra, 1962 (tese de licenciatura).

40. Henrique de Oliveira, Raposo JM. Denúncia de mais um caso de Strongyloidose. Coimbra Médica 1958; 5: 989-1000.

41. Coutinho da Costa F. A Metrópole Portuguesa e a importação de doenças parasitárias tropicais. Anais Azevedos 1971; 21(1): 1-40 (separata).

42. Romero MJC, Adell RI, Olmos CR et al. Infección por Strongyloides stercoralis en la comarca de La Safor (Comunidad Valenciana). Med Clin Barcelona 1997; 109: 212-215.

43. Maia CC. Helmintas em novecentos recrutas do Arquipélago da Madeira. An Inst Med Trop 1950; 7: 283-323.

44. Agostinho de Carvalho, Janz GJ, Reis CS et al. Ensaio de estudo médico-social de comunidades rurais. I – A aldeia alentejana de Granja de Mourão. Agros 1964; 47: 323-358.

45. Thienpont D, Rochette F, Vanparijs OJ. Diagnosing Helminthiasis Through Coprological Examination. Beerse (Belgium): Janssen Research Foundation, 1979, p. 12.

46. Machado Vaz J, comunicação pessoal (1958) citada por Ivo Noronha, 1963 e Pratas, 1973.

47. David de Morais JA. Tifo epidémico em Portugal: um contributo para o seu conhecimento histórico e epidemiológico. Medicina Interna 2008; 15: 291-307.

48. Sánchez PR, Guzman AP, Guillen SM et al. Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. Q J Med 2001; 94: 357-363.

49. Piekarski G. Medical Parasitology in Plates. Germany: Farbenfabriken Bayer AG, 1962.

RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Polimorfismos Genéticos da IL28B e a Terapêutica da Hepatite C

OIL28B Genetic Polymorphism and hepatitis C Therapy

/ F. Ramalho[1]

[1] Responsável da Unidade de Hepatologia do Hospital Santa Maria
Professor Associado da Faculdade Medicina de Lisboa

Correspondência:

Fernando Ramalho
Unidade de Hepatologia, Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
1649-035, Lisboa

e-mails: f-ramalho@netcabo.pt
fernando.ramalho@hsm.min-saude.pt

/ Resumo

A infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) afecta 170 milhões de indivíduos em todo o mundo. A infecção crónica determina em 20-30% dos casos uma doença hepática crónica progressiva para cirrose hepática e carcinoma Hepatocelular. Actualmente a terapêutica da hepatite C passa pela combinação do Interferão alfa Peguilado e Ribavirina e mais recentemente pela associação com Telaprevir e Boceprevir. Contudo esta terapêutica não determina uma Resposta Virológica Sustentada (RVS) que ultrapasse os 80%. Diferentes factores preditivos foram avaliados na resposta ao tratamento antiviral e mais recentemente um estudo da "genome wide association" identificou polimorfismos Nucleótidos no locus do gene da IL28B, que mostram em vários estudos uma associação entre as variações da IL28B a recuperação espontânea da infecção pelo VHC e a RVS. Nos doentes com o genotipo 1 a terapêutica antiviral com os novos inibidores das proteases, torna necessário redefinir o interesse da IL28B na decisão de tratar os doentes. Naqueles tratados pela primeira vez os Genotipos da IL28B podem identificar quais aqueles com maior ou menor probabilidade de RVS e nos quais o tempo de tratamento pode ser reduzido. Nos doentes já tratados o impacto da IL28B é mais limitado e ultrapassado pela Resposta Virológica Rápida. Em conclusão os estudos da "genome wide association" nos doentes com hepatite crónica C, identificou variações genéticas da IL28B associadas com a clarificação do VHC e a resposta ao tratamento do Interferão alfa Peguilado e Ribavirina nos doentes com Genotipo 1 e 4. A relevância da IL28B para os futuros tratamentos da hepatite C é menos clara, particularmente para os tratamentos sem Interferão.

Palavras-chave: Genome-wide association - IL28B-Tratamento- Hepatite C

/ Abstract

Hepatitis C virus infection (HCV) is estimated to affect 170 million people worldwide. This infection results in 20-30% of the cases with progressive chronic hepatitis to liver cirrhosis and Hepatocelular carcinoma. Currently the most effective viral therapy for viral clearance is the combination of interferon-alpha Peguilated (Peg-INF)) and Ribavirin (RBV), and recently the new direct antiviral agents,

including the two approved proteases inhibitors, Telaprevir and Boceprevir. Even with this therapy a sustained virologic response (SVR) is not achieved in more 80%. Different predictive factors have been evaluated as predictors of SVR. Very recently a genome-wide-association study identified a single nucleotide polymorphism at the IL28B gene locus. An association between variation at the IL28B and HCV spontaneous viral clearance and SVR has been extensively described. In genotype 1 and 4 patients the new approved proteases inhibitors in association with Peg-INF(RBV combination make it necessary to redefine the interest of the IL28B genotype in the decision to treat and how to treat. In treatment-naive patients the IL28B status can certainly identify those with a high probability of achieve SVR and in whom the duration of treatment can be reduced. In experienced patients the impact of IL28 B is limited and cancelled by Rapid Virologic Response. In conclusion the genome –wide – association studies of chronic hepatitis C patients have identified common variants associated with the spontaneous clearance of HCV and outcomes of Peg-INF and RBV of genotype 1 and 4. The relevance of IL28B genotypes to future treatments regimens is uncertain, namely to INF free regimens.

Key-words: *Genome-wide-association – IL28B – Interferon-Ribavirin Treatment.*

A infecção estimada pelo vírus da Hepatite C [VHC) a nível Mundial é de 170 milhões de indivíduos[1]. Esta resulta numa infecção crónica em mais de 80% dos doentes, dos quais 20-30% desenvolvem fibrose hepática progressiva, cirrose hepática e carcinoma Hepatocelular[2]. Apenas 10-20% dos infectados pelo VHC espontaneamente eliminam o vírus. O tratamento standard da hepatite crónica C com Interferão Peguilado e Ribavirina resulta numa resposta Virológica sustentada (RVS) de menos de 50% nos doentes infectados com os Genotipos 1 e 4, em contraste com os 70-90% dos doentes infectados com os Genotipos 2 e 3[3-4]. As características virais e do hospedeiro podem influenciar aquela resposta, mas a ancestralidade é também um factor a ter em conta, já que os Afro Americanos com infecção crónica pelo VHC têm menor RVS quando comparado com aqueles doentes de origem Europeia (caucasianos). Esta diferença não é só explicável por características sócio demográficas ou aderência ao tratamento [5]. Outros factores predizem a resposta como, a carga viral, a Rápida Resposta Virológica (RVR), a idade, o sexo, o peso e o grau de fibrose hepática.[6-8]

Os dados apontavam para que houvesse uma base genética que explicasse estas diferenças de resposta entre os doentes. É agora possível correr todo o genoma humano à procura de variações genéticas que influenciem a evolução das doenças e a farmacoterapia. A sequência do genoma humano difere em 0.1% de pessoa para pessoa. Convictos destas diferenças genéticas entre os doentes respondedores e não respondedores ao tratamento antiviral da hepatite C, levou a que os investigadores utilizassem ferramentas genéticas na procura da variabilidade dos genes candidatos que codificam os elementos chave da resposta imune inata antiviral. Um trabalho exaustivo da "Genome-Wide Association Study" permitiu identificar 500.000 a 2 milhões de Polimorfismos Nucleótidos (PN) distribuídos no genoma humano e posteriormente compará-los com os indivíduos normais e os doentes com hepatite C[9-11]. Foi possível identificar polimorfismos, localizados no cromossoma 19, nos genes da família do Interferão Lambda (INF λ), próximo do gene da IL28B que codifica o Interferão λ 3 . Aqueles são o principal factor predizente de resposta terapêutica ao Interferão Peguilado e Ribavirina entre os diferentes grupos étnicos infectados com o Genotipo 1 do VHC, assim como da clarificação viral espontânea da infecção aguda pelo VHC que ocorre apenas em 15-50% de todos os doentes infectados[12-13] e a descoberta

da associação entre a variação da Inosina Trifosfatase e a anemia hemolítica induzida pela Ribavirina.

Vários estudos independentes no final de 2009 e início de 2010 [9-11,14], forneceram dados que apoiam o papel do Genotipo da IL28B na patogenese e no efeito predizente da resposta à terapêutica. O estudo do polimorfismo genético na região rs12979860 do gene da IL28B e as frequências dos alelos C versus T mostram uma distribuição mundial[15]. As maiores frequências dos alelos protectores CC foram observadas na Ásia, enquanto que são intermédias na Europa e mais baixas em África. Os dados portugueses (observação pessoal) apontam para uma baixa frequência deste alelo e maior frequência do alelo T. Em 100 doentes avaliados 62% têm os alelos CT, 22% TT e apenas 16% os alelos CC. Este estudo está de acordo com outros que mostram que a frequência do alelo C versus T é menor no Genotipo 1 comparativamente aos Genotipos 2 e 3[16-19].

O polimorfismo genético da região rs12979860 está fortemente associado à RVS entre os doentes Europeus e Africanos[15,20] e em particular o alelo C. Nos doentes caucasianos Europeus com Genotipo C/C, 80% clarificam o vírus enquanto apenas 30% o fazem em portadores do Genotipo TT. O Genotipo C/C é mais comum nos Americanos descendentes de Europeus (39%) do que nos Afro--Americanos (16%). Entre os Europeus caucasianos a RVS ocorre em 27% dos doentes com o Genotipo T/T, em 33% com Genotipo C/T e em 69% com Genotipo C/C. Nos Afro-Americanos a tendência é igual. Em análise logística de regressão dos factores pré-tratamento o *status* IL28B demonstra ser o factor predizente mais significativo.

Na população Asiática, dois polimorfismos da IL28B foram identificados, rs12980275 e rs8099917 e fortemente associados com RVS[21].

Embora os estudos originais dos polimorfismos da IL28B tivessem sido efectuados nos doentes com Genotipo 1, estudos recentes da associação do polimorfismo genético rs12979860 com a RVS foram realizados em doentes caucasianos com Genotipos 2 e 3[22]. Os resultados e conclusões foram semelhantes aos do Genotipo 1. Em contraste com a observações prévias de doentes da América do Norte com Genotipo 1[23], a presença de um único alelo C confere um beneficio clínico significativo. Na infecção com Genotipo 1 os efeitos benéficos estão praticamente associados à homozigotia CC da IL28B. Portanto um efeito biológico poderá existir, mas sob o ponto de vista prático o Genotipo da IL28B é claramente menos relevante para as decisões de tratamento da maioria dos doentes infectados com o Genotipos 2 e 3. A associação entre a RVR, isto é RNA-VHC sérico negativo à 4.ª semana de tratamento, mas não necessariamente com a RVS, foi igualmente demonstrada. A variação da IL28B influencia a cinética viral, já que os doentes que iniciam tratamento com INF Peguilado + Ribavirina e Genotipo C/C têm uma maior queda da carga viral entre os 0-28 dias, do que os outros Genotipos, C/T, T/T. Nos doentes infectados com Genotipos 2 e 3 a RVS não é diferente entre os diferentes polimorfismos da IL28B[24]. As diferenças são notórias entre aqueles doentes que não obtêm RVR (CC,87%; CT , 67%; TT,29%)[22]. Mais recentemente um trabalho envolvendo doentes infectados com Genotipo 4 e tratados com Interferão Peguilado e Ribavirina e com um predomínio de polimorfismos da IL28B, CT e TT (77%) vs 23% CC , mostra uma RVS semelhante aqueles doentes infectados com Genotipo 1, isto é um predomínio de RVS nos doentes com Genotipo CC [25]. Por seu lado foi observada uma maior RVR do que nos outros polimorfismos e menores taxas de recidivas. Contudo à semelhança dos estudos prévios [26-28], a IL28B não é o único factor predizente de resposta, já que quando o "end point" é a RVR, a Resposta Virológica Sustentada é independente dos polimorfismos da IL28B. Estes dados mais uma vez reforçam a importância e o papel dominante da Resposta Virológica Rápida. O mecanismo pelo qual a variação da IL28B influencia o declínio viral e o final do tratamento mantém-se por identificar.

Alguns estudos comparando a variação genética da IL28B com a indução dos genes estimulados do Interferão a nível hepático e que são responsáveis pela actividade antiviral na hepatite crónica C, mostra uma correlação antes do tratamento. Os alelos TT do polimorfismo rs8099915 estão associados com uma menor expressão dos genes do Interferão, enquanto que os alelos TG e GG estão associados a uma maior expressão dos genes do Interferão. Estes estudos sugerem que a IL28B possa regular a expressão dos genes estimulados do Interferão no fígado, determinando diferentes resultados finais na terapêutica da hepatite C[29].

O tratamento dos doentes com hepatite crónica C, Genotipo 1, está em crescente desenvolvimento. A terapêutica tripla envolvendo a combinação dos inibidores das proteases com Interferão Peguilado e Ribavirina são o novo tratamento standard, com os primeiros fármacos aprovados, o Boceprevir e o Telaprevir [30 -33]. Nos ensaios da fase 3 o status da IL28B e o resultado final da terapêutica, foram avaliados quer em doentes "naive" quer em doentes que falharam previamente ao tratamento. Os polimorfismos da IL28B demonstraram ser o factor predizente de resposta mais importante nos doentes tratados com terapêutica tripla [30], assim como na possibilidade da redução do tempo de tratamento [34]. Embora o polimorfismo da IL28B ainda esteja relacionado com o resultado final do tratamento, o potente efeito antiviral destes agentes atenua a forte relação observada anteriormente entre a IL28B e a resposta na terapêutica dupla com Interferão Peguilado e Ribavirina.

Os efeitos adversos e alguns muito significativos da actual terapêutica antiviral para a hepatite crónica C tem levado ao estudo de novos inibidores da polimerase (mericitabina) e da protéase (danoprevir) em tratamento combinado sem a intervenção do Interferão. Esta associação mostra uma rápida e profunda queda da replicação do vírus da hepatite C que se mantem através das duas primeiras semanas de tratamento[35]. O estudo da IL28B mostra nestes doentes à semelhança de outros estudos da terapêutica standard, que o Genotipo CC têm uma maior redução da carga viral e uma resposta mais robusta que os outros polimorfismos. Os primeiros estudos apontam para que a IL28B continue a ter um papel importante, mesmo nos novos tratamentos sem Interferão.



A questão que se coloca é, até que ponto o conhecimento do Genotipo da IL28B afecta as decisões clínicas e qual o impacto da decisão médica em iniciar o tratamento ou escolher um tratamento ou outro.

Para os doentes "naive" certamente o polimorfismo da IL28B pode identificar aqueles que têm uma maior probabilidade de RVS. Este facto é não só importante para o médico como também para as autoridades de saúde (custos da terapêutica). A genotipagem da IL28B tem um potencial papel na prática clínica corrente do tratamento da hepatite crónica C. Nos doentes "naive" com Genotipo C/C pode decidir-se rapidamente pela terapêutica dada a altíssima probabilidade de RVS. Nos doentes C/T ou T/T sem fibrose significativa e também nos países com escassos recursos económicos, pode-se deferir o tratamento até ao aparecimento de novos fármacos. Nos doentes sem resposta viral adequada e Genotipo T/T poder-se-á interromper o tratamento. Outro motivo potencial para considerar a genotipagem da IL28B nos doentes "naive", será o de não iniciar "ab initio" os novos inibidores das proteases: poder-se-á argumentar que aqueles com Genotipo CC poderão obter o mesmo resultado com Interferão Peguilado e Ribavirina do que com a terapêutica tripla e desta forma ter um tratamento menos dispendioso e com menos efeitos adversos.

Todavia, o Genotipo da IL28B não deve ser o único factor de decisão terapêutica, já que alguns doentes com Genotipo desfavorável podem obter RVS. Embora os dados apontem para que a genotipagem da IL28B seja o factor predizente mais significativo, a RVR à 4.ª semana é igualmente um factor a ter em linha de conta. Alguns estudos apontam para que esta tenha um maior valor preditivo positivo e uma melhor especificidade para a RVS do que a IL28B [36], pois os doentes com RVR obtêm uma maior RVS independente dos Genotipos da IL28B.

Assim uma proposta coerente será de nos doentes com Polimorfismos da IL28B CT e TT que iniciaram terapêutica dupla e que não obtiveram uma RVR e/ou Resposta Virológica Precoce (RNA VHC negativo às 12 semanas), devem parar o tratamento e iniciarem terapêutica tripla.

Nos doentes não respondedores Genotipo 1, com Genotipo não C/C da IL28B a terapêutica passa pela associação do Interferão Peguilado e Ribavirina com os novos inibidores das proteases.

Nos doentes com Genotipo 1 e Genotipo favorável da IL28B, poderão no futuro vir a reduzir o tratamento das 48 para as 24 semanas e por isso são esperados estudos nesse sentido.

No estado actual a grande decisão passa por tratar ou não tratar os doentes com hepatite crónica C. As decisões devem ter em linha de conta a gravidade da doença, a obesidade, a resistência à insulina, a tolerância aos fármacos, os custos, a aderência ao tratamento e não só a probabilidade de RVS, embora seja um dos factores mais relevantes a ter em linha de conta.

Os polimorfismos da IL28B mostram ser o factor predizente de resposta mais eficaz nos doentes infectados como Genotipo 1. Contudo foi estimado que as variações da IL28B contribuem apenas para cerca de 15% da variabilidade inter-individual da RVS, um achado que suporta a importância de factores adicionais

predizentes de resposta ao tratamento. Entre estes conta-se o mais recente , o deficit de vitamina D. Num estudo de 2011 foram comparados os polimorfismos da IL28B e os níveis de vitamina D em 52% de doentes com Genotipo 1 e 4 e 38% Genotipos 2 e 3 nos doentes tratados com Interferão Peguilado e Ribavirina. [37]. Em análise multivariada a RVS foi prevista pelo Genotipo do VHC, o polimorfismo da IL28B e os níveis séricos da vitamina D em particular nos doentes com genótipos 1 e 4. Por outro lado separando os doentes com Genotipo CC com nível sérico de vitamina D > ou < a 20 ng/ml e Genotipos C/T , TT com níveis séricos de vitamina D > ou < a 20 ng/ml, foi observada uma maior RVS naqueles com níveis mais elevados de vitamina D, independentemente dos polimorfismos da IL28B. Este estudo confirma o possível papel dos níveis séricos da vitamina D em predizer o resultado final do tratamento da Hepatite crónica C, pois a sua deficiência está associada com uma reduzida probabilidade de obter uma RVS. A sua determinação deve ser complementar da IL28B de forma a obter um correcto valor preditivo de resposta ao tratamento dos doentes "naive" com hepatite crónica C.

Neste contexto os modelos de previsão da RVS que inclua uma variedade de parâmetros em combinação com os polimorfismos da IL28B podem ser valiosos, pois mostraram uma maior capacidade em predizer o tratamento do que isoladamente a IL28B. Portanto as decisões clínicas não devem ser baseadas apenas na genotipagem da IL28B e um Genotipo isolado de previsão de má resposta ao tratamento na Hepatite C, nunca deverá ser argumento para recusar a terapêutica a um doente.

Resta ainda um subgrupo de doentes para os quais as novas terapêuticas em estudo para a Hepatite C (inibidores da polimerase associados aos inibidores das proteases) são desejáveis, já que os doentes com genotipo 1 e 4 com polimorfismos TT da IL28B e não respondedores à terapêutica standard, em muitos casos terão uma resposta pouco satisfatória à terapêutica tripla, Interferão Peguilado, Ribavirina e inibidores das proteases.

São necessários estudos de custo-eficácia na estratégia do tratamento da hepatite C em função dos polimorfismos da IL28B, embora um estudo preliminar em doentes com Genotipo CC mostre que o tratamento com Interferão Peguilado e Ribavirina seguido de terapêutica tripla com Telaprevir naqueles que recidivaram, seja uma estratégia terapêutica de melhor custo-benefício do que tratamento triplo logo de início. Parece que no futuro com as novas terapêuticas antivirais, a IL28B se torne menos relevante na avaliação da eficácia do tratamento, embora se possa manter clinicamente importante na triagem para os novos fármacos. Serão bem vindos ensaios clínicos no futuro e em particular nos Genotipos favoráveis da IL28B, que avaliem a possibilidade de redução do tempo de tratamento para 12 semanas na terapêutica tripla.

/ Bibliografia

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13: 2436-41.

2. Sangiovanni A, Prati GM, Fusani P et al The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus. A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006; 43: 1303-10.

3. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Perginterferon alfa 2-b plus Ribavirin compared with interferon alfa 2-b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-65.

4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Perginterferon alfa 2-a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med. 2002; 347: 975-82.

5. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ et al. Perginterferon plus ribavirin treatment in African American ans Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1 . Gastroenterology 2006; 131: 470-77.

6. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-71.

7. Harrinson SA. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact in treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 864-76.

8. Charlton MR, Pockros P, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. Hepatology 2006; 43: 1177-86.

9. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-401.

10. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet 2009; 41: 1100-14.

11. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome wide association study. Gastroenterology 2010; 138: 1338-45.

12. Christian ML, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C. J Hepatol 2011; 55:692-701.

13. Tillmann HL, Thompson AJ, Patek K et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. Gastroenterology 2010; 139: 1586-92.

14. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41: 1105-09.

15. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis c virus. Nature 2009; 461: 798-01.

16. Rauch A, Kutalic Z, Descombes M et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure- a genome wide association study. Gastroenterology 2010; 138: 1338-45.

17. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. Gastroenterology 2010; 138: 2307-14.

18. Montes-Cano MA, Garcia-Lozano JR, Abad-Molina C et al. Interleukine-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. Hepatology 2010; 52: 33-7.

19. Serrazin C, Susser S, Doerhing A et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. J Hepatol 2011; 54: 1099-06.

20. Dongliange Ge, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-01.

21. Seto WK, tanaka Y, Liu K et al. The effects of IL28B and ITPA polymorphisms on treatment of hepatitis C virus genotype 6. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1007-8.

22. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. Gastroenterology 2010; 139: 821-27.

23. Thompson AJ, Muir A, Sulkowski M et al. Genome wide analysis of patients from the IDEAL study identifies polymorphism upstream of the IL28B gene that is strongly associated with SVR in patients with HCV-1. Hepatology 2009;50: LB5

24. Alexander JT. Genetic factor and hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2012; 142:1335-9.

25. Nicola De S, Aghemo A, Rumi MG et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. Hepatology 2012; 55: 336-42.

26. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS et al. Interleukin 28 B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pre-treatment and is the stronger pre-treatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology 2010; 139: 120-9.

27. Mangia A, Thmpson AJ, Santoro R e tal. Limited use of interleukin 28B in the setting of response-guided treatment with detailed on-treatment virological monitoring. Hepatology 2011; 54: 772-80.

28. Fattovich G, Covolo L, Bibert S et al. IL28B polymorphisms IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 1162-72.

29. Honda M, Sakai A, Yamashita T et al. hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of INF therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 2010; 139: 499-09.

30. oordad F, McCone J Jr, Bruno S et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011; 364: 1195-06.

31. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med 2011; 364: 2405-16.

32. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011; 364: 1207-17.

33. Zeuzem S, Andreone P, pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Eng J Med 2011; 364: 2417-28.

34. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with Perginterferon and ribavirin. Hepatology 2010; 52: 421-9.

35. Chu TW, Kulkarni R, Gane EJ et al. Effect of IL28B genotype on early viral kinetics during interferon-free treatment of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2012; 142: 790-5.

36. Lindh M, Laggnig M, Arnholm B et al. IL28B polymorphisms determine early viral kinetics and treatment outcome in atients receiving peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1. J Viral Hepat 2011; 18: 325-31.

37. Bitteto D, Fattovich G, Fabris C et al. Complementary role of vitamin deficiency and the interleukine-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. Hepatology 2011; 53: 1118-26

RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Hiperinfecção a *Strongyloides stercoralis* em doente sob corticoterapia

Hyperinfection by Strongyloides stercoralis during corticoid therapy

/ S. Vieira Silva / J. Meireles / B. Expósito / M. França

Serviço de Medicina Interna. Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto

Correspondência:
Sara Vieira Silva
Rua D. Manuel II nº 278, 1º Esq.
4050-343, Porto
Telemóvel: 96 3102086
e-mail: nevessp@gmail.com

/ Resumo

A estrongiloidíase é uma parasitose comum nas latitudes tropicais[1] e é causada pelo *Strongyloides stercoralis*. Habitualmente é assintomática e limitada ao tracto gastrointestinal. No entanto, quando associada a imunossupressão[2,3], pode originar um quadro de disseminação sistémica por ruptura da barreira intestinal.
Os autores apresentam o caso de um homem de 78 anos sob corticoterapia em alta dose, após diagnóstico recente de arterite de células gigantes, que desenvolveu um quadro séptico fatal secundário a síndrome de hiperinfecção por *S. stercolaris*.

Palavras-chave: *Strongyloides stercoralis*, hiperinfeção, corticoterapia.

/ Abstract

Strongyloidiasis is a common parasitosis in tropical latitudes1, caused by Strongyloides stercoralis. It is typically asymptomatic and confined to the gastro-intestinal tract. However, when associated with immunosupression2,3, systemic dissemination may occur due to disruption of the intestinal barrier.
The authors present the case of a 78-year-old male, recently diagnosed with giant cell arteritis and undergoing treatment with high dose corticosteroids, who developed fatal sepsis resulting from hyperinfection by S. stercoralis.

Palavras-chave: *Strongyloides stercoralis, hyperinfection, corticoid therapy.*

/ Introdução

A estrongiloidíase é uma parasitose predominantemente intestinal, causada pelo helminta *Strongyloides stercoralis*[4]. A espécie humana é o seu hospedeiro principal. Tem uma ampla distribuição mundial sendo especialmente comum nas latitudes tropicais, em áreas superpovoadas, com condições deficitárias de higiene e saneamento. O *S. stercoralis* apresenta dois tipos de ciclo evolutivo. No ciclo directo, as larvas penetram na pele e migram através dos vasos sanguíneos para os pulmões. Daí são expelidos com a tosse e engolidos, tornando-se vermes adultos no cólon. A fêmea reproduz-se através da partenogénese[4]. As larvas rabditiformes são eliminadas nas fezes e continuam o ciclo directo, tornando-se larvas filariformes infectantes. No ciclo indirecto, as larvas desenvolvem-se em adultos de vida livre no solo produzindo ovos e larvas que depois penetram na pele. Em caso de autoinfecção, as larvas rabditiformes presentes no intestino não são eliminadas, transformando-se em larvas filariformes. Estas penetram no intestino ou na pele da região perianal, dando continuidade ao ciclo, que pode persistir por vários anos[5]. A autoinfecção ocorre geralmente em situações de alteração da imunidade celular[5] e resulta numa quantidade excepcionalmente elevada de parasitas, sendo designada por hiperinfecção. O parasita pode sobreviver durante anos ou mesmo décadas sem causar sintomas, sendo fundamental reconhecer que uma alteração no estado imunológico do doente pode conduzir a uma hiperinfecção[1,2] .

/ Caso clínico

Homem de 78 anos, caucasiano, imigrante no Brasil até 20 anos antes, com antecedentes de colecistectomia décadas atrás. Sob corticoterapia sistémica (prednisolona 40mg/dia) desde há 2 meses, após o diagnóstico de arterite de células gigantes em contexto de amaurose do olho direito. Desenvolveu quadro com 6 semanas de evolução, constituído por perda ponderal (15kg) e astenia, a que se associaram vómitos, diarreia e dor abdominal difusa nos 4 dias que antecederam a admissão. Internado a 27/04/2010, objectivamente, apresentou-se emagrecido (IMC=18,2kg/m2), apirético, hemodinamicamente estável e sem sinais de dificuldade respiratória. Exame cardiovascular e pulmonar sem alterações, abdómen indolor, sem massas objectivadas. Notado edema bilateral proeminente dos membros inferiores, com sinal de *Godet*. Dos resultados laboratoriais destacou-se hemoglobina de 13,2g/dL [13-17g/dL], leucocitose de 18850/µL [4000-11000/µL], neutrofilia de 15400/µL [2000-7500/µL] e eosinofilia de 680/µL, [40-400/µL], hiponatremia de 131mmol/L, [135-145mmol/L], hipoalbuminemia de 2,1g/dL [3,2-5,5g/dL] e elevação da proteína C-reactiva de 190 mg/L, [0,0-5,0mg/L]. Sem alterações das enzimas hepáticas, função renal e do metabolismo do ferro. A endoscopia digestiva alta mostrou os achados da figura 1, com histologia correspondente na figura 2. A TAC abdominal demonstrou edema do íleon, cego, válvula ileocecal e cólon ascendente, traduzindo um processo inflamatório transmural provável. Foi iniciado tratamento com albendazol (400mg po, 12/12h). Ao 6.º dia, por quadro de intolerância alimentar e dor abdominal, instituiu-se nutrição parenteral total. Ao 7.º dia desenvolveu dispneia progressiva, com insuficiência respiratória associada. Raio-x de torax revelou alterações (Figura 3) sugestivas de pneumonia nosocomial extensa, tendo-se iniciado terapêutica empírica com meropenem (1g ev, 8/8h).

Verificou-se rápida deterioração do estado geral, com evolução em 6 horas para quadro de hemoptises associada a agravamento das trocas gasosas e instabilidade hemodinâmica, com sinais de má perfusão periférica e hiperlactacidemia. Constatou-se agravamento da anemia de 11g/dL para 8,5 g/dL [13-17g/dL], trombocitopenia de 79000/µL para 57000/µL [150000-40000/µL], e eosinopenia de 680/µL para 10/µL [40-400/µL], com coagulopatia associada e elevação da proteína C-reactiva para 273mg/L [0-5mg/L]. Assumido o diagnóstico de choque séptico, com falência multiorgânica, foi iniciada ventilação mecânica, tendo falecido algumas horas depois. Não foi possível a realização de autópsia. Os estudos conhecidos *post-mortem* revelaram bacteriémia a *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* e a presença de larvas

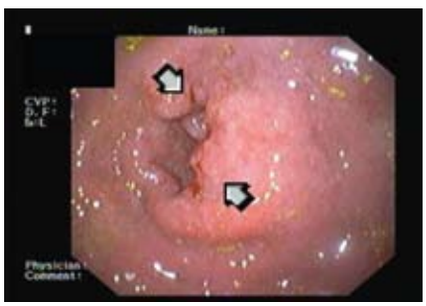


Figura 1: Mucosa gastroduodenal friável, com edema, congestão e aparência granular sugestiva de gastroduodenite.

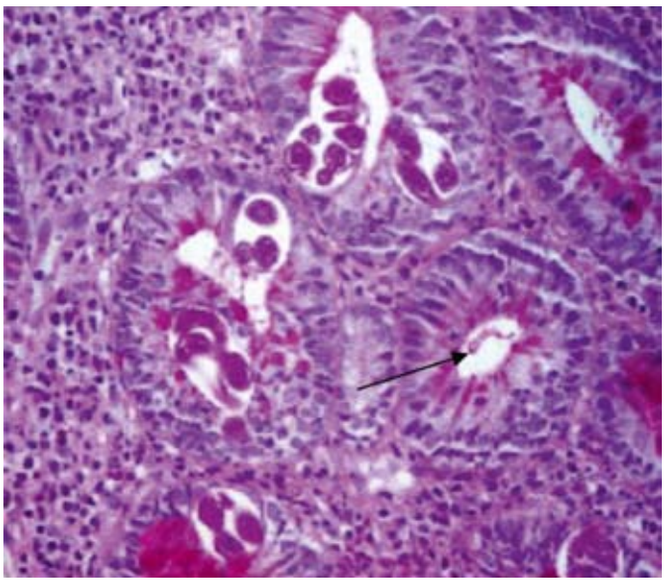


Figura 2: Biópsia gástrica: marcado infiltrado inflamatório, constituído por linfócitos e eosinófilos e helmintas (seta preta) no lúmen da glândula e em alguns vasos linfáticos.

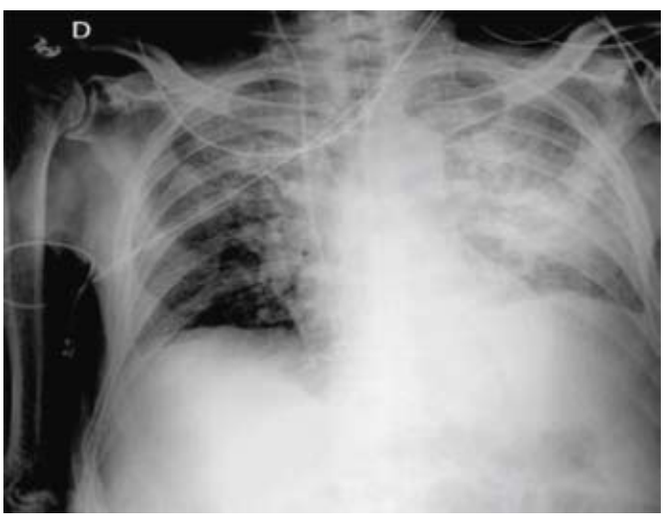


Figura 3: Raio-x de tórax: hipotransparência difusa do hemitórax esquerdo com extensão ao direito.

rabditiformes de *S. Stercoralis* nas fezes semelhantes às encontrados na biópsia gastroduodenal (Figura 2).

Estes factos conduziram ao diagnóstico de choque séptico por *K. pneumoniae* e *E. coli* em doente com hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*.

/ Conclusões

O diagnóstico da infecção por *S. stercoralis* depende da identificação das larvas em tecidos ou secreções do hospedeiro[1]. A infecção pode permanecer assintomática durante anos ou dar origem a quadros clínicos inespecíficos, mais frequentemente gastrointestinais[1,2,5]. A hemorragia alveolar e o síndrome de dificuldade respiratória aguda do adulto, surgem associados à hiperinfecção por *S.stercoralis*, geralmente em doentes submetidos a terapêuticas imunossupressoras[3,6,7].

A eosinofilia habitualmente presente em infecções intestinais parasitárias, parece surgir menos frequentemente na doença disseminada[3] e a eosinopenia associa-se a mau prognóstico. Na hiperinfecção, a ruptura da barreira intestinal e a diminuição da motilidade do tracto digestivo conduzem a infecções secundárias[4,5] pela flora local (em especial os bacilos gram negativos entéricos), com possível evolução para a sépsis e morte, como no caso descrito. Neste caso, é ainda de considerar a forte possibilidade de ocorrência simultânea de hemorragia alveolar.

Pretendemos finalmente destacar a importância da interacção entre o parasita e o hospedeiro no desenvolvimento da hiperinfecção. Sabe-se que qualquer defeito na imunidade celular[3] propicia a evolução da estrongiloidíase crónica para a hiperinfecção, com destaque para a corticoterapia presente no caso descrito, e ainda situações de imunodeficiências congénitas, neoplasias diversas (em especial hematopoiéticas), desnutrição, alcoolismo e outras terapêuticas imunossupressoras como os anti-TNF. Algumas infecções associam-se também com maior frequência, nomeadamente o HTLV-1, e menos frequentemente o VIH. Realça-se assim a importância da exclusão, nestas populações de elevado risco, da infecção por *S. stercoralis*, bem como, da terapêutica antiparasitária atempada de doentes imunodeprimidos com contexto epidemiológico sugestivo.

/ Bibliografia

1. Gonzalez A., Gallo M., Valls ME., Munoz J., Puyol L., Pinazo MJ., et al. Clinical and epidemiological features of 33 imported Strongyloides stercolaris infection. Trans R Soc of Trop Med Hyg. 2010 Sep; 104(9):613-6.

2. Marcos LA., Terashima A., Canales M., Gotuzzo E. Update on strongyloidiasis in the immunocompromises host. Curr Infect Dis Rep. 2011 Feb;13(1):35-46.

3. Marcos LA., Terashima A., DuPont HL., Gotuzzo E. Review - Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008 Jan; 102(4):314-318

4. Newberry AM, Williams DN, Stauffer WM, Boulware DR, Hendel-Paterson BR., Walker PF. Strongyloides hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. Chest. 2005 Nov;128(5):3681-4.

5. Vadlamudi R., Chi DS., Krishnaswamy. Intestinal strongyloidiases and hyperinfection syndrome. Clin Mol Allergy 2006 May ;30:4-8.

6. Farthing MJ. Immune response-mediated pathology in human intestinal parasitic infection. Parasite Immunol. 2003 May; 25(5):247-57.

7. Vaiyavatjamai P, Boitano JJ, Techasintana P., Tungtronggchitr A. Immunocompromised group differences in the presentation of Intestinal Strongyloidiasis. Jpn J Infect Dis. 2008 Jan; 61(1):5-8.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Hipertensão portal não-cirrótica e uso de Didanosina

A propósito de um caso clínico

Noncirrhotic portal hypertension and didanosine use

A clinical case report

/ S. Almeida[1] / O. Vasconcelos[1]/ I. Pedroto[2] / R. Sarmento-Castro[1]

[1] Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar do Porto/Unidade Joaquim Urbano
[2] Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Porto

Correspondência:

Soraia Almeida
Interna de formação específica do quinto ano de Doenças Infecciosas da Unidade Joaquim Urbano do Centro Hospitalar do Porto

Rua Câmara Pestana, n.º348
4369-004, Porto, Portugal

Telemóvel: 91 7408880
Fax: 22 5106160
e-mail: lilianesoraia@hotmail.com

/ Resumo

A hipertensão portal não-cirrótica é uma entidade rara, descrita recentemente como uma complicação da terapêutica anti-retrovírica com didanosina nos doentes com infecção por vírus da imunodeficiência humana. A literatura médica está limitada a casos clínicos e pequenas séries. Os autores apresentam um caso de hipertensão portal não-cirrótica num doente com infecção por vírus da imunodeficiência humana com 19 anos de evolução, em estádio B2 dos *Centers for Disease Control and Prevention/Atlanta*, sem hábitos etílicos ou co-infecção por vírus da hepatite B ou C. O doente foi medicado durante seis anos com didanosina, do que resultou elevação persistente das aminotransferases. Após seis anos da suspensão do fármaco teve um episódio de hemorragia digestiva alta, documentando-se varizes esofágicas grandes apesar da biopsia hepática não mostrar fibrose. Quanto à infecção por vírus da imunodeficiência humana, o doente esteve sempre suprimido e com controlo imunológico. O reconhecimento da associação da hipertensão portal não-cirrótica com o uso de didanosina reveste-se de grande importância. Apesar da didanosina ser, hoje, menos prescrita, há doentes que continuam a utilizá-la por não haver outras opções. Nestes casos, o achado de alterações analíticas persistentes deve impor a avaliação da presença desta entidade, face ao risco de complicações e elevada mortalidade.

Palavras-chave: infecção por vírus da imunodeficiência humana, didanosina, hipertensão portal não-cirrótica.

/ Abstract

The noncirrhotic portal hypertension is rare, and has recently emerged as a complication of the didanosine use in HIV-infected patients. The literature is limited to a few case reports and small case reviews. The authors present a clinical case of noncirrhotic portal hypertension in an HIV patient with nineteen years evolution, in B2 stage of Centers for Disease Control and Prevention/Atlanta without alcohol consumption neither hepatitis B or C co-infection. He was exposed to didanosine during six years, resulting in persistently elevated aminotransferases. After six years of ddI discontinuation, he had an upper gastrointestinal bleeding and large esophageal varices were diagnosed by endoscopy; the liver biopsy didn´t

show features of fibrosis. The patient had good virological and immunological HIV infection parameters. The recognition of noncirrhotic portal hypertension associated with didanosine use is extremely important. The use of didanosine is now rare but in some patients we don't have other therapeutic options. In these cases, the abnormal persistent biochemical tests must alert us for the presence of this entity due to the high risk of complications and mortality.

Key-words: *human immunodeficiency virus infection, didanosine, noncirrhotic portal hypertension.*

/ Introdução

A hipertensão portal não-cirrótica (HPNC) foi descrita, recentemente, como uma complicação hepática rara associada ao uso de didanosina (ddI) em doentes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH). A HPNC caracteriza-se pelo desenvolvimento de hipertensão portal, na ausência de cirrose[1-8].

A terapêutica anti-retrovírica (TARV) de alta eficácia levou à diminuição da incidência das infecções oportunistas, com melhoria do prognóstico e diminuição da mortalidade nos doentes com infecção por VIH[1,2]. O aumento da esperança de vida destes doentes levou a que as doenças não definidoras de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), mas associadas a VIH, tenham surgido com maior frequência nos últimos anos. Neste contexto, as doenças hepáticas são hoje a causa de maior número de internamentos[3] e passaram a ser a segunda causa de morte nos doentes com SIDA[9]. As hepatites víricas crónicas causadas por vírus da hepatite B (VHB) e por vírus da hepatite C (VHC), a esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica associadas à síndrome metabólica e a toxicidade dos anti-retrovíricos (ARVs) são causas importantes de morte nos doentes com infecção por VIH[2,3].

Os doentes com HPNC infectados por VIH podem encontrar-se assintomáticos, mas têm surgido referências a HPNC com sinais ou manifestações clínicas de hipertensão portal (HTP) como esplenomegalia, hiperesplenismo e varizes esofágicas ou hemorragia digestiva alta (HDA), ascite e, raramente, encefalopatia e insuficiência hepática terminal, com necessidade de transplante hepático[1,2]. A trombose da veia porta (TVP) tem sido descrita como uma das complicações da HPNC e a hemorragia digestiva hipertensiva, por varizes esofágicas, pode ser a sua primeira manifestação clínica[2,4]. A maioria dos doentes apresenta aumento ligeiro e persistente das enzimas hepáticas ou até valores normais, com função de síntese hepática preservada[2,4]. O exame histológico do fígado não mostra cirrose e pode revelar desde alterações mínimas a nível da vasculatura portal, com ausência de fibrose no parênquima, lesões de fibrose periportal e peri-sinusoidal, esclerose hepatoportal e mesmo lesões de hiperplasia regenerativa nodular[1,3,4,5]. O estado de hipercoagulabilidade da infecção por VIH e o uso prolongado de ARVs, nomeadamente de ddI, têm surgido como factores causais desta nova entidade[1,5].

O tratamento da HPNC consiste na suspensão do fármaco responsável, optando-se por outro anti-retrovírico, e no maneio das suas complicações (HDA, ascite e encefalopatia), o qual é semelhante às intervenções clínicas na hipertensão portal cirrótica, independentemente da sua etiologia[2,3].

Com este caso clínico pretende-se chamar a atenção para uma entidade referida recentemente na literatura mas, ainda, não descrita em Portugal e, por isso, menos conhecida, uma síndrome clínica de hipertensão portal na ausência de cirrose em doentes com infecção por VIH e com um longo historial de TARV, nomeadamente de ddI.



Figura 1: Varizes esofágicas grandes.

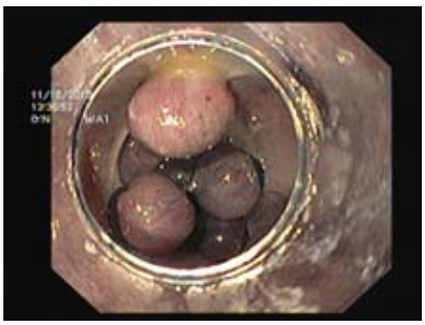


Figura 2: Primeira sessão de laqueação elástica de varizes esofágicas.



Figura 3: Varizes esofágicas pequenas.

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, leucodérmico, de 57 anos de idade, heterossexual, com infecção por VIH conhecida desde 1992. Iniciou TARV na altura do diagnóstico com zidovudina em monoterapia, que manteve até 1996, altura em que se associou ddI. Fez terapêutica dupla até 2002 e por descida progressiva do valor dos linfócitos T CD4$^+$, passando de 500 (32%) para 204/mm^3 (27%) num só ano, apesar da supressão vírica (<50 cópias/mL), o tratamento foi alterado para lamivudina, estavudina e efavirenz até Novembro de 2005. Nessa altura, apesar de se encontrar suprimido do ponto de vista da virémia e com razoável controlo imunológico (272 linfócitos T CD4$^+$/mm^3 [24%]), alterou-se a medicação, por lipodistrofia, para lamivudina, tenofovir e efavirenz, que mantém até à data.

O doente teve sempre boa adesão às consultas e aos ARVs, nunca teve infecções oportunistas prévias, sempre negou, ao longo dos anos, hábitos etílicos e não foi diagnosticada co-infecção por VHB ou VHC. Desde o início da TARV com ddI (Outubro de 1996) registou-se elevação das enzimas de citólise hepáticas. Estas enzimas normalizaram três anos e dois meses após a suspensão de ddI (Março de 2002). O doente apresentava, desde Abril de 2003, trombocitopenia com valores persistentemente inferiores a 104x10^9 plaquetas/L e em Novembro foi documentada, em estudo ecográfico, esplenomegalia homogénea, com baço com cerca de 17 cm de diâmetro crânio-caudal.

Em 24 de Abril de 2008 o doente recorreu ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António (CHP/HSA) por um episódio de HDA, sem repercussão hemodinâmica. Ao exame objectivo não apresentava alterações. Do estudo analítico efectuado, destacava-se hemoglobina de 9.7 g/L e plaquetas de 77x10^9/L. As enzimas hepáticas de colestase e citólise, o colesterol total e os triglicerídeos estavam dentro dos valores de referência. O estudo da coagulação (*"International Normalized Ratio"* - INR, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina) era normal. O estudo da cinética do ferro, cobre, albumina, proteínas totais, alfa-fetoproteína e ceruloplasmina eram normais. O estudo imunológico (auto-anticorpos – ANA; anticorpos citoplasmáticos dos neutrófilos – ANCA; factor reumatóide; auto-anticorpos antimúsculo liso, anti-Sm, anti-SS A, anti-SS B, anti-Scl70, anti-Jo1, antimitocôndriais, anticardiolipina, antibeta 2; anticoagulante lúpico; factores do complemento – C3 e C4 e as imunoglobulinas – IgA, IgM e IgG) não revelou alterações. As serologias víricas (antigénio HBs, anti-HBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-CMV IgM, anti-VEB IgM) e os testes treponémicos (TPHA e FTA-ABS) e não treponémicos (VDRL) foram negativos. O doente tinha uma contagem de linfócitos T CD4$^+$ de 272/mm^3 (28.3%) e carga vírica de ARN-VIH < 40 cópias/mL. A ecografia abdominal mostrou esplenomegalia e fígado de dimensões inferiores ao normal com contorno bosselado. A TAC e a RMN abdominais não mostraram obstrução ao fluxo da circulação hepática. A endoscopia digestiva alta revelou varizes esofágicas grandes, nos dois terços inferiores do esófago, e uma variz gástrica (GOV1), sem estigmas hemorrágicos. A elastografia transitória (Fibroscan®) mostrou um valor de 7.8 KPa, compatível com fibrose moderada. Realizou-se biopsia hepática transjugular que documentou "parênquima hepático de arquitectura trabecular preservada com representação de dois espaços porta completos de dimensões normais, sem fibrose, e com presença de discretíssimo infiltrado inflamatório (linfócitos, histiócitos e plasmócitos) e certo grau de proliferação de ductos biliares". A histologia mostrou ainda "lesões discretas de esteatose de predomínio macro e microvacuolar, sem siderose ou colestase".

O doente iniciou profilaxia primária da HDA com um betabloqueador não-cardioselectivo (propranolol) e passou a ser observado, também, na Consulta Externa de Gastrenterologia do CHP/HSA. Desde Janeiro de 2005, o doente manteve as enzimas hepáticas de colestase e citólise sempre dentro dos valores de referência, com função de síntese hepática preservada e trombocitopenia persistente. Em Setembro de 2009 realizou TAC abdominal, que revelou fígado com "ligeira hipertrofia do lobo esquerdo e



Figura 4: Segunda sessão de laqueação (um mês após a primeira).



Figura 5: Varizes esofágicas erradicadas.

do lobo caudado, com atrofia relativa do lobo direito, com contornos regulares e estrutura homogénea, sem imagens de lesões ocupando espaço; os ramos porta definiam-se mal, com imagem sugestiva de cavernoma portal na região da placa hilar compatível com trombose da veia porta. O mesmo exame revelou ainda "esplenomegalia e extensas varicosidades a nível espleno-renal e na junção esófago--gástrica". O eco-doppler abdominal não confirmou TVP.

De facto, apesar da terapêutica farmacológica instituída, os sinais indirectos de hipertensão portal eram sugestivos de uma HTP clinicamente significativa e evolutiva. Em Outubro de 2010 iniciou um programa de erradicação endoscópica de varizes esofágicas, a laqueação elástica, o qual decorreu sem intercorrências. Em Fevereiro de 2011 realizou novo eco-doppler abdominal que mostrou "fígado de dimensões preservadas de contornos ondulados e eco-estrutura grosseira, sem imagens de nódulos; trombose da veia porta e um ligeiro padrão de trombose dos planos mais craniais da veia mesentérica superior; esplenomegalia de contornos bosselados, exibindo uma eco-estrutura rude do parênquima, sem imagens de lesões nodulares focais; identificou-se shunt espleno-renal com circulação colateral peri-néfrica esquerda".

O doente realizou duas sessões de laqueação elástica de varizes esofágicas, a primeira em Outubro de 2010 por presença de varizes esofágicas grandes (figuras 1 e 2) e a segunda em Novembro de 2010, já com varizes esofágicas pequenas (figura 3 e 4). Após três meses da última sessão documentou-se endoscopicamente a erradicação das varizes esofágicas (figura 5).

Até à data, não se registaram novos episódios de HDA. O doente encontra-se assintomático. Analíticamente apresenta trombocitopenia de $50x10^9$ plaquetas/L, sem outras alterações, nomeadamente nas enzimas hepáticas ou na sua função de síntese, com Fibroscan® de 6.1 KPa e TVP documentada em eco-doppler como referido anteriormente, estando sob vigilância. A infecção por VIH encontra-se controlada do ponto de vista imunológico. Em Agosto de 2011 – 309 linfócitos T $CD4^+/mm^3$ (31.54%) e com supressão vírica (<20 cópias/mL de ARN-VIH) sob TARV com lamivudina, tenofovir e efavirenz.

/ Discussão

A HPNC integra um grupo de doenças caracterizado por um aumento da pressão portal, devido a lesões intra e pré-hepáticas, na ausência de cirrose hepática[4]. Tem sido associada ao uso de certos fármacos, entre outros, de dois antineoplásicos, a 6-tioguanina e a azatioprina, que são análogos dos nucleósidos, à semelhança de ddI e a doenças sistémicas, incluindo doenças de hipercoagulabilidade, auto-imunes, mieloproliferativas e linfoproliferativas[1,2,3,5].

Com a TARV, os infectados por VIH têm maior sobrevida e aumento da prevalência das doenças não-definidoras de SIDA[1,2], tendo emergido as complicações hepáticas induzidas pela toxicidade dos ARVs, cuja incidência tem aumentado e varia de dois a 18%[10].

A HPNC tem sido descrita nos doentes com infecção por VIH[1-8,11]. A sua patogénese, nestes doentes, é, provavelmente, multifactorial. O uso prolongado de ddI tem sido associado a esta entidade[1-8;11]. A sua toxicidade mitocondrial, com destruição das células endoteliais e consequente diminuição da perfusão hepática, e a farmacocinética de ddI, atingindo concentrações intraportais elevadas, surgem como hipóteses para a justificação dos fenómenos microtrombóticos, para a obstrução vascular hepática e para a evolução das lesões vasculares portais, com aparecimento de TVP, apesar da suspensão do ARV[2,3,4], tal como o descrito no presente caso.

As células endoteliais sinusoidais (CES) são um alvo importante para a toxicidade de ddI. A lesão na CES pode manifestar--se por obstrução sinusoidal, levando a diminuição da perfusão. O fígado pode responder à má perfusão com o desenvolvimento de diferentes padrões histológicos, desde fibrose periportal e peri-sinusoidal, esclerose hepatoportal, hiperplasia regenerativa nodular a cirrose septal incompleta, podendo as lesões evoluir por esta ordem cronológica[1,4]. Nos doentes com infecção por VIH, o achado histológico mais vezes encontrado tem sido a hiperplasia nodular regenerativa[1,3,5]. No entanto, têm sido documentadas, mais raramente, a esteatose micro e macrovesicular, a esclerose hepatoportal e a fibrose periportal[3,6] . Tem sido descrita a associação desta entidade nos co--infectados por VIH/VHC[4].

Até Janeiro de 2010, tinham sido reportados à *Food and Drug Administration* (FDA) quarenta e dois casos de HPNC associados a ddI. Quatro doentes morreram, dois por hemorragia de varizes esofágicas, um por insuficiência hepática descompensada e outro por sépsis grave,

com insuficiência hepática descompensada e acidose láctica associadas. Apenas três doentes, submetidos a transplante hepático, apresentaram resolução completa da doença hepática e da HPNC[11].

Clinicamente, os doentes podem apresentar-se com hemorragia digestiva por varizes esofágicas, ascite e, raramente, falência hepática, com necessidade de transplante [1,2]. A maioria dos doentes não apresenta alteração da função de síntese hepática e têm aumento persistente e ligeiro das aminotransferases, que podem (ou não) normalizar com a suspensão de ddI[1,2,4], tendo-se verificado, no caso apresentado, a sua normalização.

Nestes doentes é imperativa uma gestão clínica integrada através de uma monitorização clínica multidisciplinar (Infecciologia, Gastrenterologia, Psicologia/Psiquiatria).

Quando os doentes apresentam sinais de descompensação hepática, como ascite ou hemorragia por varizes esofágicas, a intervenção médica não difere da doença hepática crónica de outra etiologia[3]. O tratamento deve consistir na suspensão imediata do fármaco em causa e centrar-se no controlo de sintomas e resolução das complicações da HTP[2,3,4]. No caso apresentado, a suspensão de ddI foi devida à diminuição significativa dos linfócitos T $CD4^+$ e, na altura, o doente não apresentava qualquer evidência clínica, além da elevação das aminotransferases, ou ecográfica, sugestivas de HPNC..

Este doente esteve sob terapêutica com ddI durante seis anos e na altura da hemorragia digestiva por varizes esofágicas, sem evidência de cirrose, considerou-se tratar-se de um caso de HPNC. Assumiu-se como factor causal do quadro clínico apresentado o uso prolongado de ddI num doente que se encontrava controlado do ponto de vista imunológico e da virémia, após a exclusão de outras causas, como é referido por outros autores[1-8;10], nomeadamente, antecedentes de alcoolismo crónico, co-infecção por VHB ou VHC, dislipidemia, doença auto-imune, hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de α1-antitripsina, sífilis ou replicação activa de outros vírus hepatotrópicos, como vírus citomegálico ou vírus de Epstein Barr. A evolução do quadro clínico do doente revela que, apesar da interrupção do fármaco, as lesões vasculares continuaram a evoluir, com progressão da doença, de acordo com o que está descrito na literatura[4], através da persistência da trombocitopenia, após 13 meses da suspensão do fármaco, e da esplenomegalia homogénea, documentada após 20 meses sem ddI.

O doente iniciou profilaxia primária com propranolol após o episódio de HDA não conclusivo para a fonte hemorrágica, mas cuja endoscopia foi demonstrativa de varizes esofágicas grandes. A monoterapia com betabloqueador é eficaz numa minoria dos doentes com HTP, que alcançam uma resposta hemodinâmica significativa. Um ano e meio mais tarde, na ausência de estudos hemodinâmicos, mas com ecografia sugestiva de um agravamento progressivo da HTP, foi associada à terapêutica farmacológica o tratamento endoscópico, como recomendado[12].

O transplante hepático surge como uma opção terapêutica nas situações refractárias a todas as medidas anteriores, quando existe comprometimento da função de síntese hepática e as complicações da HTP são severas[2].

A TVP é uma das complicações da HPNC, resultante das lesões vasculares no sistema portal[1,2,3]. Actualmente, o doente, apresenta TVP, com função de síntese hepática preservada, sob vigilância.

/ Conclusão

Tem sido descrita a relação da exposição prolongada a ddI com a HPNC[1-8;10]. Esta pode ocorrer em doentes sem causa evidente de doença hepática. O reconhecimento de sinais precoces, como o aumento persistente mesmo que ligeiro das aminotransferases, a esplenomegalia e a trombocitopenia, na ausência de factores causais de doença hepática crónica, ausência de fibrose hepática e de défice na sua função de síntese, devem alertar para a presença desta nova entidade nos doentes com infecção pelo VIH e nos co-infectados VIH/VHC. Salienta-se que, apesar da suspensão do fármaco, as lesões vasculares podem progredir e é necessário um controlo apertado dos sintomas e vigilância dos sinais de HTP[1,4]. A suspeição clínica e a sua identificação precoce são fundamentais para prevenir consequências graves de HTP, nomeadamente a hemorragia varicosa, potencialmente fatal, cuja mortalidade ronda os 10-20% num primeiro episódio, bem como o risco de falência terapêutica[12]. A HTP é, habitualmente, avaliada pela monitorização endoscópica das varizes esofágicas ou no decorrer de uma biopsia hepática transjugular pela medição do gradiente de pressão hepático. A presença de varizes, hemorragia varicosa e/ou ascite são indicadores de HTP clinicamente significativa[12].

/ Bibliografia

1.Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-Infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: A nested case-control study. Clin Infect Dis 2009; 49(4): 626-35.

2.Mendizabal M, Craviotto S, Chen T, Silva MO, Meddy KR. Noncirrhotic portal hypertension: Another cause of liver disease in HIV patients. AnnHepatol 2009; 8(4): 390-5.

3.Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G, Rios MJ, Vispo ME, Martin-Carbonero L, etal.Antiretroviral-associated portal hypertension: A new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome.AntivirTher 2008;13(1):103-7.

4.Vispo E, Maida I, Barreiro P, Moreno V, Soriano V. Upper gastrointestinal bleeding may unmask didanosine-associated portal hepatopathy in HIV/HCV co-infected patients. HIV Clin Trials 2008; 9(6): 440-4.

5.Saifee S, Joelson D, Braude J, Shrestha R, Johnson M, Sellers M, e tal. Noncirrhotic Portal Hypertension in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. ClinGastroenterolHepatol 2008; 6(10): 1167-9.

6.Maida I, Nunez M, Rios MJ, Martin-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, e tal. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. J Acquir Immune DeficSyndr 2006; 42: 177-82.

7.Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lascoux-Combe C, e tal. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. AIDS 2007; 21: 187-92.

8.Schiano T, Kotler D, Ferran E, Fiel M. Hepatoportal sclerosis as a cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2356-40.

9.Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, Gatell J, Clotet B, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV?.AIDS. 2005 Dec 2;19(18):2117-25.

10.Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol 2006; 44: S132-S139.

11.Hitt E, PhD. Didanosine associated with noncirrhotic portal hypertension. The Medscape Medical News Post.2010 Jan 01.

12. Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010, 30: 1-7.

RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Mielite por *Schistosoma haematobium*

Schistosoma haematobium myelitis

/ J. Narciso[1] / E. Santos[1]/ M. Crespo[1]
/ A. Nogueira[1] / A. Ruivo[1] / C. Lourenço[2]
/ O. Neto[3] / P. Guerra[4] / J. Castro[5]
/ C. Gasparinho[1]

[1] Departamento de Medicina do Hospital dos SAMS (Serviços de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas). Lisboa. Portugal
[2] Departamento de Medicina Física e Reabilitação do Hospital dos SAMS. Lisboa. Portugal
[3] Departamento de Patologia Clinica do Hospital dos SAMS. Lisboa. Portugal
[4] Departamento de Anatomia Patológica do Hospital dos SAMS. Lisboa. Portugal
[5] Departamento de Imagiologia do Hospital dos SAMS. Lisboa. Portugal

Correspondência:

Jorge Narciso
Hospital dos SAMS
R. Cidade da Gabela n.º 1
1840-017 Lisboa

Telefone: +351 21 8422236
Telemóvel: +351 96 2954821
e-mail: jnarciso@sapo.pt

/ Resumo

A schistosomose é uma doença incomum em Portugal. No entanto, os contactos estreitos com África, em especial com os países de língua oficial portuguesa, possibilitam que doenças infecciosas comuns nos países da África Subsaariana possam emergir no nosso país.

A este propósito apresentamos o caso clínico de um homem de 44 anos, angolano, com paraplegia de instalação rapidamente progressiva, transferido para a nossa Instituição após 2 meses de evolução. A impressão diagnóstica inicial apontava para uma secção medular na transição dorso-lombar consequência de uma eventual lesão ocupando espaço com compressão ou de mielite. O estudo etiológico efectuado, com pesquisa de ovos positiva para *Schistosoma haematobium* nas fezes e em material de ressecção pulmonar e estudo serológico igualmente positivo para *Schistosoma* permitiu chegar ao diagnóstico de mielite schistosómica.

Em conclusão, perante um doente com um quadro de paraplegia de instalação súbita, proveniente duma zona endémica de schistosomose, há que colocar esta patologia no topo da lista de diagnósticos possíveis, pois a sua detecção precoce é determinante para o sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Schistosomose, *Schistosoma haematobium*, mielite.

/ Abstract

Schistosomiasis is an uncommon disease in Portugal. However, close contacts with Africa, especially with Portuguese-speaking countries, make infectious diseases common in Sub-Saharan African countries able to emerge in our country. For this purpose, we present a case report of a 44-year old Angolan man, with paraplegia of rapidly progressive onset, transferred to our institution after 2 months of evolution. Initial diagnostic impressions pointed to a spinal cord pathology consequence of either an eventual lesion occupying space with compression or to myelitis. The etiologic study positive for Schistosoma haematobium eggs in stools and in pulmonary resection material and serologic study equally positive for Schistosoma, allowed the diagnosis of schistosomal myelitis.

In conclusion, schistosomal infection should always be included in differential diagnosis, when a patient with sudden onset of paraplegia returns from a schistosomiasis endemic zone, since a prompt diagnosis is crucial to the therapeutic success.

Key-words: *Schistosomiasis, Schistosoma haematobium, myelitis.*

/ Introdução

A schistosomose ou bilharziose, como também é designada em honra de Theodor Bilharz, médico alemão que identificou o parasita em 1852[1], é uma doença tropical causada por parasitas do género ***Schistosoma***, que afecta residentes e turistas que contactem com águas onde existam os caracóis que actuem como hospedeiro intermediário.

As espécies de parasitas que mais comummente provocam doença humana são o *Schistosoma haematobium*, adquirido sobretudo em África, Médio Oriente, Turquia e Índia; o *Schistosoma mansoni* que se encontra em especial na África Subsaariana, Médio Oriente, América do Sul e Caraíbas; e o *Schistosoma japonicum* que se encontra somente na Ásia[2].

A schistosomose pode assumir formas agudas e crónicas. A forma aguda, conhecida como febre de Katayama, que é mais comum nos viajantes para áreas endémicas, surge 14 a 84 dias após a exposição e apresenta-se com febre, calafrios, mialgias e artralgias, podendo em alguns casos evoluir para uma doença mais grave com dispneia, diarreia, dores abdominais, hepato-esplenomegalia e sinais neurológicos, podendo inclusive levar à morte[3,4].

As formas crónicas são o resultado da reacção inflamatória associada aos ovos retidos durante a migração intestinal ou vesical ou após embolização no fígado, pulmões ou sistema nervoso central, e da consequente formação de granulomas e posterior fibrose dos tecidos[5]. Surgem meses ou anos após a exposição, podendo envolver múltiplos órgãos, nomeadamente a schistosomose gastrointestinal que surge mais frequentemente ligada aos *S. mansoni* e *S. japonicum* e que provoca diarreias recorrentes com sangue, dores abdominais, hepato-esplenomegalia e ascite[6-9], e a schistosomose genito-urinária provocada pelo *S. haematobium* e que se traduz em hematúria, fibrose vesical, hidronefrose, insuficiência renal e eventualmente no aparecimento de carcinoma da bexiga[10,11].

Estima-se que existam 700 milhões de pessoas em risco de serem infectadas em 74 países endémicos, estando actualmente mais de 207 milhões infectadas em todo o mundo, 93% das quais vivem na África Subsaariana[12,13]. Dos mais de 200 milhões de doentes infectados, 120 milhões são sintomáticos e 20 milhões têm doença grave[14], apontando as estimativas para mais de 200.000 óbitos anuais[15].

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 44 anos de idade, raça negra, natural e residente em Luanda, com antecedentes de diabetes mellitus medicado com glibenclamida e metformina. No dia 1 de Maio de 2010 refere diminuição da sensibilidade das regiões plantares, seguida de lombalgia intensa que durou 3 dias e pela extensão da diminuição da sensibilidade ao longo dos membros inferiores.

A 4 de Maio surge hipertermia de 38ºC e dificuldade na mobilização dos membros inferiores, que rapidamente evoluiu para paralisia completa, acompanhada de retenção urinária seguida de incontinência urinária e posteriormente fecal.

Recorre a uma clínica em Luanda onde esteve internado até ao dia 1 de Julho, data em que é evacuado para o nosso Hospital, desconhecendo-se que terapêutica terá efectuado. No





Figura 1: RMN em T1 a) Sagital e b) coronal da medula com gadolínio, mostrando edema do cone medular com focos de impregnação intra-medular anormal pelo contraste paramagnético.

que diz respeito a exames complementares, segundo o doente, terá efectuado Tomografia Axial Computorizada (TAC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) da coluna que não apresentariam alterações.

O exame neurológico efectuado à entrada mostrou paraplegia flácida completa, hipostesia com nível em D12, reflexos osteo-tendinosos ausentes nos membros inferiores e cutâneo-plantares sem resposta. O restante exame objectivo não apresentava alterações relevantes.

Em resumo, estávamos perante um homem de 44 anos, angolano, com paraplegia de instalação rapidamente progressiva com 2 meses de evolução, internado durante este período numa clínica de saúde privada, em Luanda, sendo a impressão diagnóstica inicial a favor de uma secção medular na transição dorsolombar consequência de uma eventual lesão ocupando espaço com compressão ou por um quadro de mielite.

A avaliação laboratorial efectuada inicialmente mostrou Hb-14,4 g/dL, Leucócitos – 4,5x103 / uL (N-3.1, E-0.4, L-0.8, M-0.2), Plaquetas – 225x10^3/uL, VS -21 mm, PCR – 9,3 mg/L, funções renal e hepática normais.

Os exames culturais foram negativos, com excepção da urina asséptica onde se isolou E. coli. Os estudos laboratoriais efectuados, incluindo testes serológicos para o VIH e os vírus das hepatites, serologias para doença de Lyme, *Mycoplasma* e sífilis, foram negativos.

O estudo da auto-imunidade, nomeadamente o despiste dos Anticorpos Antinucleares (ANA), foi igualmente negativo.

Efectuou ainda na admissão radiografia do tórax que não apresentava alterações e RMN da coluna que revelou um alargamento da medula entre D7 e o cone medular. Após injecção de gadolínio, foram identificadas áreas de reforço nodular envolvendo o cone e a face posterior da medula (Fig. 1).

A TAC toraco-abdomino-pélvica mostrou múltiplas lesões nodulares, dispersas por ambos os pulmões, com halo em vidro despolido (Fig. 2).

A 6 de Junho foi realizada punção lombar, apresentando o líquor 50 células por mL, proteínas - 200 mg/dL, glicose – 50 mg/dL, sendo os exames culturais, VDRL e PCR para vírus Herpes simplex todos negativos. O exame citológico não detectou células neoplásicas.

A pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes identificou ovos de *Schistosoma haematobium* (Fig. 3a). A mesma pesquisa na urina foi negativa.

Colocou-se como hipótese diagnóstica mais provável estarmos perante uma mielite de etiologia schistosómica, ficando ainda por esclarecer o quadro pulmonar, pelo que efectuou primeiro broncoscopia com lavado, que foi inconclusiva, e posteriormente ressecção pulmonar por videotoracoscopia.

O estudo microbiológico do tecido pulmonar detectou, também, ovos de *Schistosoma haematobium*. Este achado foi confirmado pelo exame anatomopatológico dos fragmentos do pulmão onde se identificaram numerosos granulomas epitelióides, alguns envolvendo estruturas sugestivas de corresponder a ovos de *Schistosoma* (Fig. 3b).

Foi enviado para o Instituto de Higiene e Medicina Tropical, em Lisboa, líquor e soro, sendo a serologia (método ELISA) para *Schistosoma* positiva no soro.

Desta forma, chegámos ao diagnóstico de mielite e granulomatose pulmonar por *Schistosoma haematobium*, tendo o doente sido medicado com praziquantel 50 mg/kg/dia durante 14 dias e prednisolona 1,5 mg/kg/dia, que manteve durante mais de 4 meses, com desmame lento.

Após conclusão da terapêutica com praziquantel, cerca de 1 mês após o internamento, assistimos a uma melhoria neuromotora, apresentando movimentos activos nos membros

inferiores, com força muscular de grau 2 numa escala de 1 a 5, sobretudo nos segmentos proximais, ao nível da anca e joelhos. Mantinha ausência de controlo de esfíncteres.

A RMN da coluna de controlo então efectuada mostrou uma evolução muito favorável do processo de mielite, com reposição da habitual morfoestrutura medular, com excepção de pequeno e ténue foco de hipersinal em T2 retrosomático. Para além disso desapareceram completamente os focos intra ou extra-axiais de impregnação anómala pelo produto de contraste paramagnético.

Da mesma forma, na TAC Torácica houve uma redução significativa das opacidades nodulares parenquimatosas de ambos os pulmões.

Da avaliação conjunta com Neurologia e Fisiatria foi considerado que o doente tinha potencial de reabilitação pelo que foi transferido para um centro de reabilitação.

Um ano após alta, embora mantendo um deficiente controlo dos esfíncteres, apresentava uma significativa recuperação neurológica, com movimentos activos dos membros inferiores com força muscular de grau 3, que lhe permitiam marcha com ortóteses longas nos membros inferiores e apoio de andarilho.



Figura 2: TAC Torácica em que se visualizam múltiplas lesões nodulares bilaterais, com halo em vidro despolido, periféricas, dispersas por ambos os pulmões.

/ Discussão

Este caso colocou-nos múltiplas dificuldades pela sua singularidade.

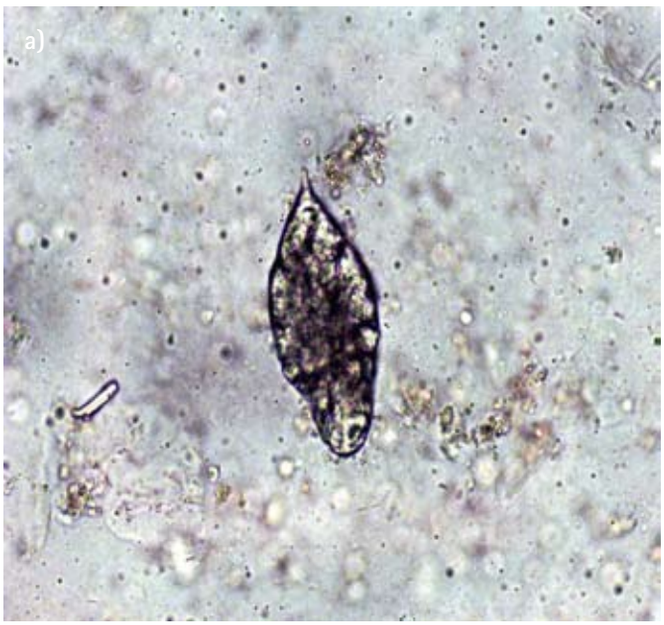
Em primeiro lugar, não é fácil pensar nesta etiologia, quando não se lida com este tipo de doentes habitualmente. Mas, existindo mais de 207 milhões de infectados, sobretudo na África Subsaariana, perante um doente com um quadro de paraplegia de instalação súbita, proveniente duma zona endémica de schistosomose, há que colocar esta entidade no topo da lista de diagnósticos possíveis. Aliás, é muito provável que novos casos desta doença surjam na Europa, dado o crescente volume das viagens internacionais de e para zonas endémicas, e o, também, crescente fluxo de imigração ou mesmo de refugiados[16]. A ausência de eosinofilia no sangue periférico não invalida o diagnóstico, pois pode suceder em cerca de um terço dos doentes, sendo mais comum esta alteração laboratorial nas fases iniciais da doença. Também o facto de os ovos de *S. haematobium* terem sido encontrados nas fezes e não na urina, não sendo esta a constatação habitual, não retira valor ao diagnóstico.

Por outro lado, o envolvimento multiorgânico detectado no nosso doente, que sendo obviamente possível, não deixa de ser inesperado, e daí o investimento no diagnóstico etiológico das lesões pulmonares, que do ponto de vista imagiológico eram descritas como "lesões nodulares com halo em vido despolido, periféricas, dispersas por ambos os pulmões (Secundárias? Infecciosas?)", colocando um amplo diagnóstico diferencial. Mas o envolvimento pulmonar parece ser mais comum do que se pensava inicialmente, podendo surgir nas formas agudas, nomeadamente em doentes acabados de regressar de países endémicos, e também nas formas crónicas, em que a formação de granulomas e posterior fibrose pode ser complicada por hipertensão pulmonar e cor pulmonale[17,18].

A neuroschistosomose tem uma prevalência desconhecida, constituindo uma grave forma de apresentação da doença, que nos casos do *S. mansoni* e do *S. haematobium*, mais comummente assume a forma de mielopatia aguda[19]. A patogenia desta mielopatia é mal conhecida, mas o quadro clínico resulta sobretudo da resposta inflamatória do hospedeiro aos ovos, os quais podem chegar à medula em qualquer fase da doença, sobretudo durante a evolução para a fase crónica ou associada às outras formas crónicas[20,21].

O quadro clínico da mielorradiculopatia schistosómica é bem conhecido, iniciando-se com dor lombar, alterações da sensibilidade dos membros inferiores e disfunção urinária, que rapidamente progridem para diminuição da força dos membros inferiores, impotência e finalmente paraplegia. Estas manifestações surgem de forma aguda ou subaguda, de agravamento progressivo e o quadro neurológico completo instala-se, tipicamente, em aproximadamente duas a três semanas[22].

As recomendações internacionais disponíveis baseiam o diagnóstico na presença de manifestações clínicas de mielopatia ou mieloradiculopatia, na evidência de exposição ao parasita (presença de ovos nas fezes ou na urina ou na biopsia rectal e estudos serológicos positivos no soro ou no líquor) e da existência de lesão inflamatória na medula, detectada quer por alterações do líquor quer por imagens sugestivas na RMN[23]. Este quadro clínico é, no entanto, de diagnóstico difícil, pelas dificuldades de confirmação, sendo que as possibilidades de êxito da terapêutica



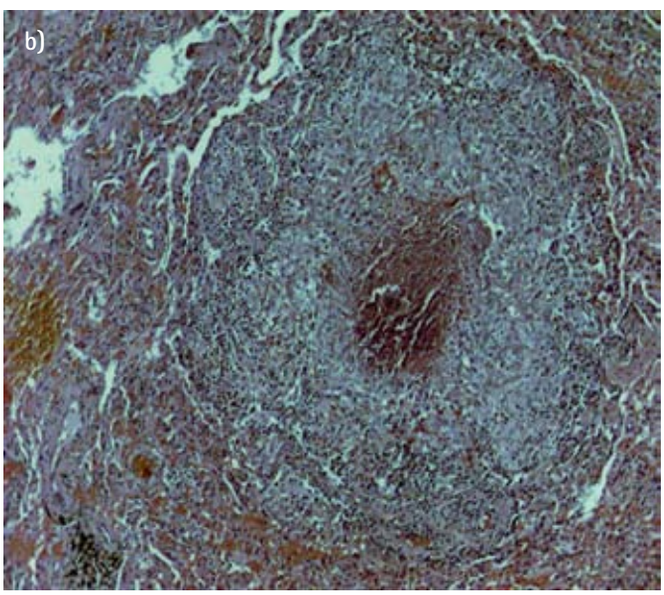


Figura 3: a) Ovo de *Schistosoma haematobium* observado nas fezes, com o espigão terminal característico. b) Exame histológico dos fragmentos de pulmão (H&Ex10) onde se identifica granuloma epitelióide, com necrose central, contendo ovo de *Schistosoma*.

estão intimamente ligadas à rapidez do diagnóstico e ao uso da terapêutica mais adequada, razão pela qual um país como o Brasil, em que se estima existirem 6 milhões de pessoas infectadas pelo *S. mansoni*, desenvolveu um programa de vigilância e controlo[24].

A decisão de qual a terapêutica a efectuar, nomeadamente que fármacos, em que doses e com que duração, foram questões de difícil resposta dada a variabilidade das recomendações encontradas na literatura. No entanto, podemos concluir que assenta em três pilares fundamentais.

Em primeiro lugar na utilização de schistosomicidas, sendo o praziquantel o medicamento de escolha, na dose de 40-60 mg/kg/dia, variando a sua duração, de 1 a 14 dias[21,23,25].

Por outro lado, dado que os sinais e sintomas desta doença resultam, sobretudo, da resposta inflamatória do hospedeiro aos ovos depositados na medula, é fundamental o uso de fármacos com efeito anti-inflamatório potente. Desta forma a terapêutica com corticóides é essencial para alcançarmos resultados clinicamente significativos. Da revisão da literatura disponível, verificamos não serem consensuais nem as doses nem a duração, sendo os esquemas mais utilizados, os seguintes: prednisolona 1 mg/kg/dia durante 6 meses[23] ou prednisolona 1,5 – 2 mg/kg/dia, 3-4 semanas, seguido de desmame lento[20], ou ainda pulsos de metilprednisolona 15 mg/kg/dia, 5 dias, seguido de prednisolona em dose de 1,5-2 mg/kg/dia, 4 semanas[20] ou 1 mg/Kg/dia, 6 meses[23].

Mas é preciso não esquecer a importante morbilidade associada e as sequelas neurológicas que em muitos casos sobrevêm a esta doença, pelo que não menos importante que a terapêutica farmacológica, a implementação precoce de um programa de reabilitação, levado a cabo por uma equipa multidisciplinar, é determinante para a evolução.

Em conclusão, a schistosomose é uma et iologia incomum de paraplegia no nosso país, que não podemos esquecer perante um doente oriundo duma zona endémica. Esta é uma das raras causas tratáveis de paraplegia, pelo que o rápido diagnóstico e a instituição imediata da terapêutica adequada são fundamentais para o sucesso..

Agradecimento

Os autores agradecem ao Professor Jorge Atouguia pelo extraordinário apoio prestado na orientação deste caso clínico.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

/ Bibliografia

1. Tan SY, Ahana A. Theodor Bilharz (1825-1862): discoverer of schistosomiasis. Singapore Med J 2007;48:184-5.

2. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. Lancet 2006;368:1106-18.

3. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, et al. Schistosomiasis. N Engl J Med 2002;346:1212-20.

4. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. Lancet Infect Dis 2007;7:218-24.

5. Cheever AW, Hoffmann KF, Wynn TA. Immunopathology of schistosomiasis mansoni in mice and men. Immunol Today 2000;21:465-6.

6. Strickland GT. Gastrointestinal manifestations of schistosomiasis. Gut 1994;35:1334-7.

7. Shekhar KC. Tropical gastrointestinal disease: hepatosplenic schistosomiasis-pathological, clinical and treatment review. Singapore Med J 1994;35:616-21.

8. Schafer TW, Hale BR. Gastrointestinal complications of schistosomiasis. Curr Gastroenterol Rep 2001;3:293-303.

9. Bica I, Hamer DH, Stadecker MJ. Hepatic schistosomiasis. Infect Dis Clin North Am 2000;14:583-604.

10. Azinhais P, Silva L, Conceição P, et al. Schistosomíase urinária: um caso clínico diagnosticado em Portugal. Acta Urol 2009;26:55-62.

11. Khalaf I, Shokeir A, Shalaby M. Urologic complications of genitourinary schistosomiasis. World J Urol 2011.

12. World Health Organization. Schistosomiasis: Fact Sheet Number 115. 2010. (Acedido a 22-11-2010, http://www.who.com.)

13. Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in sub-saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. PLoS Negl Trop Dis 2009;3:e412.

14. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. Acta Trop 2000;77:41-51.

15. WHO Expert Committee. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Technical report series. Geneva: World Health Organization 2002.

16. Meltzer E, Artom G, Marva E, Assous MV, Rahav G, Schwartzt E. Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. Emerg Infect Dis 2006;12:1696-700.

17. Schwartz E. Pulmonary schistosomiasis. Clin Chest Med 2002;23:433-43.

18. Soares Souza A, Jr., Marchiori E, Maluf Cury P, Gasparetto EL, Escuissato DL. Acute pulmonary schistosomiasis: correlation between the high-resolution CT and pathological findings. Rev Port Pneumol 2007;13:741-4.

19. Ferrari TC. Spinal cord schistosomiasis. A report of 2 cases and review emphasizing clinical aspects. Medicine (Baltimore) 1999;78:176-90.

20. Ferrari TC. Involvement of central nervous system in the schistosomiasis. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004;99:59-62.

21. Carod-Artal FJ. Neurological complications of Schistosoma infection. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008;102:107-16.

22. Silva LC, Maciel PE, Ribas JG, et al. Schistosomal myeloradiculopathy. Rev Soc Bras Med Trop 2004;37:261-72.

23. Lambertucci JR, Silva LC, do Amaral RS. Guidelines for the diagnosis and treatment of schistosomal myeloradiculopathy. Rev Soc Bras Med Trop 2007;40:574-81.

24. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasil. Guia de vigilancia epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica. Brasília: Ministério da Saúde 2006. (Acedido a 05-10-2011, http://www.saude.gov.br/bvs.)

25. Ferrari TC, Moreira PR, Cunha AS. Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to Schistosoma mansoni and its treatment. Acta Trop 2008;108:89-97.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 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.
Secretariado: Acrópole
www.acropole-servicos.pt
Tlm +351 968 174 969
Tlf: +351 226 199 686

/ V Congresso sobre Pandemias na era da Globalização
3º Simpósio Nacional de Medicina do Viajante
Data: 16 a 18 de Maio de 2013
Local: Hotel Vila Galé, Coimbra
www.pandemias2013.com

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 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/

/ American Society of Tropical Medicine and Hygiene 61st Annual Meeting (2012)
November 11-15, 2012
Atlanta Marriott Marquis
Atlanta, Georgia USA
http://www.astmh.org/Home.htm

/ 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

/ XVI Congreso Panamericano de Infectología
Date : 28 de Maio a 1 de Junho de 2013
Hotel Sheraton – Santiago do Chile
Web Site: http://www.apichile2013.cl

/ 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention
30 June– 3 July 2013
Kuala Lumpur, Malaysia
http://www.ias2013.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)