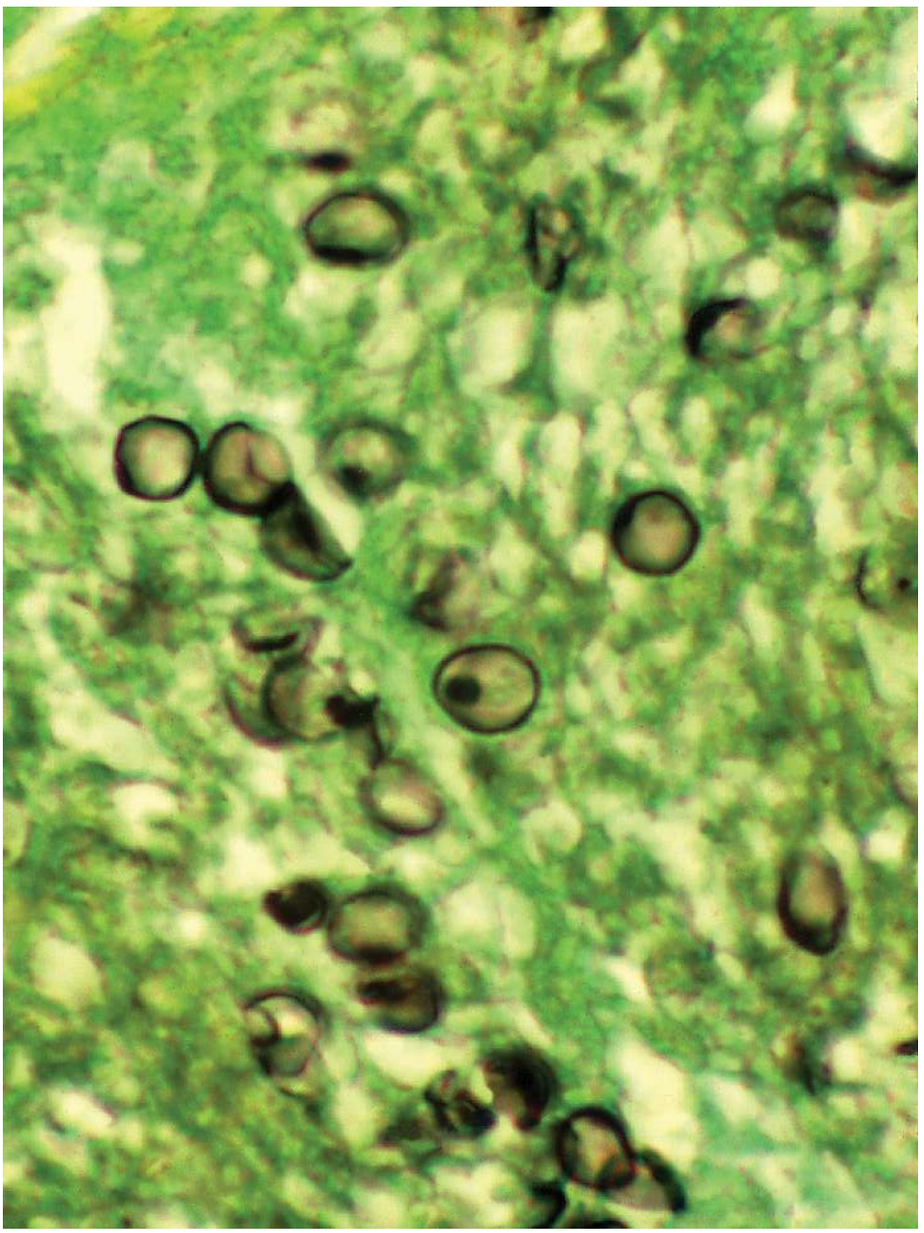
VOLUME 10
01/ RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Janeiro > Abril 2014
ISSN 0870-1571

# *Pneumocystis* e pneumocistose: o agente patogénico e a doença (105 anos de investigação)

/016



/007 A reacção de Weil-Felix

/010 Neoplasias em contexto da infecção por VIH: Uma nova realidade?

/023 Diagnóstico acidental de Schistosomose por biópsia hepática

/026 Colecistite acalculosa aguda por *Salmonella enteritidis* numa criança com gripe A (H1N1)v

/031 Pneumonia necrotizante – a propósito de um caso clínico

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 10, N.º 1, Janeiro > Abril de 2014 | 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**
Ângela Andrade

**/ Revisão**
Dra. Ângela Barroqueiro

**/ Impressão**
Papelmunde – SMG, Lda

**/ Créditos fotográficos**
-

**/ Depósito legal**
246017/06

**/ Tiragem**
1000 exemplares

**/ Distribuição**
CTT

**/ Número Avulso**
8,75 euros

**/ Assinatura Anual**
Portugal – 25 euros
Outros países – 45 euros
**/ ISSN** 0870-1571

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.º 8/99 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. Dra. M. Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Secretário - Prof. Doutor António Sarmento
Tesoureiro - Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Vogal - Dr. António Ludgero Vasconcelos

### / Assembleia-Geral
Presidente - Dra. Célia Oliveira
Vice-Presidente - Dra. Graça Ribeiro
Secretário - Dr. Nuno Marques

### / Conselho Fiscal
Presidente - Prof.ª Doutora Maria Teresa Marques
Vice-Presidente - Dra. Ana Cláudia Miranda
Vogal - Dra. Cristina Toscano

## Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

### / Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### / Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Prof. Catedrático Jubilano

### / Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### / Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Faculdade de Medicina da Universidade de Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutora Emília Valadas
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Fernando Maltez
Centro Hospitalar Lisboa Central

Prof. Doutor Francisco Antunes
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Germano do Carmo
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Prof. Dra. Helena Ramos
Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Prof. Doutor Henrique Lecour
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Prof. Catedrático Jubilano

Dr. Joaquim Oliveira
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Prof. Dr. Kamal Mansinho
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

Prof. Doutora Lurdes Santos
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

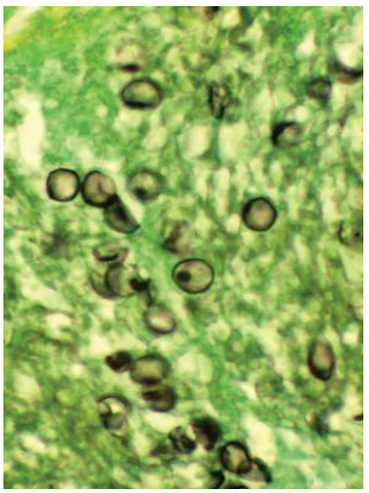
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho; Centro Hospitalar do Porto

Prof. Doutora Teresa Marques
Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

### / 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)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
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. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

01/RPDI
Janeiro > Abril de 2014 / Vol. 10 > N.º 1



EDITORIAL / *EDITORIAL*

005 A Sociedade de Infecciologia Pediátrica da SPP
/ Dr. Luís Varandas

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

007 A reacção de Weil-Felix
/ F. Carvalho Araújo

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

010 Neoplasias em contexto da infecção por VIH: uma nova realidade?
/ R. Salvado / D. Costa / S. Ramiro / V. Moneti / A. C. Miranda / K. Mansinho

016 *Pneumocystis* e pneumocistose: o agente patogénico e a doença
/ F. Esteves / F. Antunes / O. Matos

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

023 Diagnóstico acidental de schistosomose por biópsia hepática
/ A. S. Santos / J. Silva / M. H. Gomes / A. Sarmento

026 Colecistite alcalculosa aguda por *Salmonella enteritidis* numa criança com gripe A (H1N1)v
/ J. Regala / C. Gouveia / M. J. Brito

031 Pneumonia necrotizante – a propósito de um caso clínico
/ C. Pinto /C. Madureira Pinto / T. Lozas / R. Terras / E. Madureira

036 Agenda / *Notebook*

037 Fórum

039 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

# A Sociedade de Infecciologia Pediátrica da SPP



**/ Dr. Luís Varandas**
Presidente da Sociedade de Infecciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP)

Até ao século vinte a história da Infecciologia Pediátrica confunde-se com a história da pediatria. Os registos médicos conhecidos da patologia pediátrica incluem muitas das doenças infecciosas ainda conhecidas e prevalentes no mundo actual. No *Papiro Ebers*, escrito por volta do ano 1552 a.C. são discutidos, entre outros, o tratamento das parasitoses ou "doenças dos olhos". Hipócrates, no Primeiro Livro das Epidemias, descreve uma epidemia de parotidite. No século IV, Oribasius, deixou-nos descrições de exantemas, tosse, coriza, otorreia e "inflamação do cérebro" e Avicena, médico e filósofo muçulmano do século XI, escreveu sobre tétano, tosse, aftas, otorreia, febre, parasitoses, diarreias.

Em 1472, o primeiro livro de Pediatria escrito pelo italiano Paolo Bagellardo incluía, entre outros, capítulos sobre *tinea capitis*, otorreia, abcessos do ouvido, tosse, reumatismo e diarreia. Nos anos que se seguiram muitas obras médicas onde as "doenças das crianças" eram abordadas foram escritas em vários países europeus. Entre os vários temas tratados constam aftas, sarampo, varíola, meningites, "olhos vermelhos", diarreia, tosse, parasitoses, febres, tosse convulsa, rubéola, escarlatina ou difteria. No final do século dezassete, Walter Harris, médico inglês escreveu um livro de pediatria que se tornou famoso com várias edições ao longo de 50 anos.

Em 1798, Edward Jenner inoculou no braço de uma criança de oito anos vírus da varíola bovina e seis semanas mais tarde, no outro braço, vírus da varíola. A criança não desenvolveu a doença e esta experiência terá marcado o início da era da vacinação. Jenner terá tido a ideia baseado na convicção de alguns agricultores e "leiteiras" de que a infecção natural com vírus da varíola bovina os protegia da varíola humana. Anteriormente, a chamada "variolação" (inoculação na derme de pequena quantidade de vírus da varíola) foi uma prática corrente de curandeiros na Ásia e em África. No século seguinte as descobertas de Louis Pasteur, na atenuação de microorganismos, contribuíram de forma muito significativa para o desenvolvimento da vacinação. O desenvolvimento das técnicas de cultura de bactérias no final do século dezanove e, já no século vinte, de vírus em células de tecidos, as técnicas de biologia molecular e o conhecimento exponencial na área da imunologia, foram fundamentais para a produção de vacinas mais específicas, efectivas e seguras.

O biólogo russo Elie Metchnikoff defendeu, em 1884, a teoria de que os "macrófagos" e os "micrófagos" "engoliam" e destruíam os agentes patogénicos e tornou-se o primeiro a chamar a atenção para o papel da imunidade celular na defesa contra as infecções. A teoria da imunidade humoral surgiu em 1890 e nos anos seguintes ambas esgrimiram argumentos a favor e contra a importância de cada uma delas no combate às infecções. Em 1903, Almroth Wright e Stwart Douglas, demostraram que as duas teorias não eram antagónicas mas, pelo contrário, se completavam. A evolução e a compreensão dos fenómenos imunológicos e os seus desvios ou deficiências, não mais pararam de ser estudados com um incremento notável na última metade do século vinte.

Theodor Escherich (1857-1911), nascido em Ansbach, Baviera, Alemanha, é por muitos considerado o primeiro infecciologista pediátrico. Iniciou os seus estudos médicos em Wurtzburgo, cidade da Baviera, mas como era costume na época, frequentou vários

centros europeus, incluindo Estrasburgo, Viena, Munique e Berlim. Internista de formação, grande parte da sua prática clínica foi dedicada à pediatria, mas tinha treino específico em microbiologia, bacteriologia, imunologia, doenças infecciosas e epidemiologia. Em 1885, descreveu a enterobactéria *Bacterium coli commune,* mais tarde rebaptizada em sua honra, *Escherichia coli.* Os seus estudos incluíram a microflora intestinal, tendo demonstrado que o mecónio era estéril e que a colonização intestinal ocorria três a 24h após o nascimento fruto do contacto com o ambiente, incluído o leite materno. Outros focos de interesse incluíram difteria, infecções urinárias, tuberculose e a importância do leite materno na nutrição do lactente, de que era um convicto defensor.

No final dos anos 70 do século passado Stanley Plotkin, em Filadélfia, criou o Pediatric Infectious Diseases Club que viria a dar origem à Pediatric Infectious Diseases Society, em 1984. Um ano antes, em 1983, foi fundada a European Society for Paediatric Infectious Diseases, registada em Munique, Alemanha, mas agregando pediatras de toda a Europa com especial interesse na infecciologia pediátrica.

Em Portugal, foi criado em 1998 o Grupo de Trabalho sobre infecção VIH na Criança, que viria a tornar-se no embrião da Secção de Infeciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), formalmente fundada em 2000 por um grupo de médicos, entre os quais destaco, Pita Groz Dias, Paula Valente e José Gonçalo Marques (Hospital de S. Maria, Lisboa), Leonor Carvalho e Ana Leça (Hospital Dona Estefânia, Lisboa), Luís Lemos e Graça Rocha (Hospital Pediátrico, Coimbra) e Laura Marques (Hospital de Crianças Maria Pia, Porto). A primeira direcção foi presidida por Pita Groz Dias. Em 2009, a denominação foi alterada para Sociedade de Infecciologia Pediátrica (SIP) da SPP e nesse mesmo ano foi criada a Comissão de Vacinas da SIP/SPP, com o objectivo e elaborar recomendações para a utilização de vacinas, em idade pediátrica, não incluídas no Programa Nacional de Vacinação.

Desde a sua criação a SIP elaborou recomendações (disponíveis em *www.spp.pt*), criou grupos de estudos multicêntricos e organizou vários Encontros, Jornadas e Cursos subordinados à temática das doenças infecciosas em idade pediátrica. Criou um prémio bianual intitulado Prémio Dr. Pita Groz Dias, a atribuir ao melhor trabalho na área de infecciologia pediátrica e bolsas de estudo para realização de estágios de infecciologia no estrangeiro em serviços de reconhecida idoneidade.

Se a história da Infecciologia Pediátrica mostra que foi já longo o caminho percorrido, os desafios que actualmente se colocam são enormes. Novos agentes, como infecção por VIH, coronavírus responsável pela SARS (*severe acute respiratory syndrome*), gripe H1N1 ou a mais recente MERS-coV (*Middle East respiratory syndrome coronavírus*), mostram-nos a enorme capacidade evolutiva e de reinvenção dos microorganismos. A expansão de outros, como vírus dengue, vírus West Nile, vírus chikungunya, rickettsioses, consequência da alteração dos ecossistemas, adaptação dos artrópodes vectores ou simples globalização. Ou ainda, a aquisição de resistências por bactérias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* ou bactérias gram-negativas produtoras de beta-lactamases de espectro alargado, como resposta à pressão selectiva da terapêutica antimicrobiana.

Na outra face do mesmo problema, o aumento das doenças crónicas debilitantes do sistema imunitário, as terapêuticas imunossupressoras ou as globalmente chamadas imunodeficiências primárias (IDP), contribuem para uma maior susceptibilidade da criança às infecções, para manifestações atípicas das mesmas e crescimento das denominadas infecções oportunistas. Por outro lado, as IDP ajudam-nos a compreender o porquê da maior susceptibilidade do hospedeiro a algumas infecções e os mecanismos inatos ou adquiridos de resposta a essas mesmas infecções. A ligação entre a infecciologia e as imunodeficiências tornou-se fortemente umbilical.

No campo da prevenção e tratamento, assistimos ao desenvolvimento de novas vacinas, à expansão do uso das imunoglobulinas, ao transplante de medula óssea ou de células hematopoiéticas, à transfusão de granulócitos e ao uso de citocinas e anti-citocinas. A descoberta de novos antibióticos com diferentes mecanismos de acção e a generalização da terapia genética nas IDP serão, apenas, mais dois dos muitos desafios.

Por tudo isto a Infecciologia Pediátrica é uma das mais aliciantes e abrangentes subespecialidades pediátricas e deve incluir, obrigatoriamente, na sua formação como fez Theodor Escherich há mais de 200 anos, não só as doenças infecciosas, a microbiologia, a imunologia, a epidemiologia e a saúde pública, mas também, a reumatologia, a hematologia-oncologia e a genética.

## / Bibliografia

1. Baker JP, Katz SL. Childhood Vaccine Development: An Overview. *Pediatr Res.* 2004;55:347–356.

2. Ghosh C, Manjunath GB, Akkapeddi P, et al. Small molecular antibacterial peptoid mimics: the simpler the better! *J Med Chem.* 2014;57:1428-36.

3. Mukherjee S, Thrasher AJ. Gene therapy for PIDs: Progress, pitfalls and prospects. *Gene 525.* (2013) 174–181.

4. Shulman ST. The History of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Res.* 2004;55:163–176.

5. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: The First Pediatric Infectious Diseases Physician? *Clin Infect Dis.* 2007;45:1025-9.

6. Stiehm ER, Johnston RB. A History of Pediatric Immunology. *Pediatr Res.* 2005;57:458–467.

7. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics - An update. *Eur J Pharmacol.* 2008;579:1-12.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

# A reacção de Weil-Felix *Weil-Felix blood test*

**/ F. Carvalho Araújo**

Professor Catedrático (Jubilado) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Especialista em Doenças Infecciosas pela Ordem dos Médicos

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

e-mail: fernando.abreu.araujo@gmail.com

*Artigo recebido em*
16/11/2013

*Artigo aceite para publicação em*
11/12/2013

*"...Há erro sempre que o médico decide, mas não tem os conhecimentos necessários para decidir bem".*

*PROF. DANIEL SERRÃO*

*"Em ciência, esconder os erros é um pecado mortal. A solução é procurar os erros e investigá-los com uma atitude crítica racional".*

*PROF. JOÃO LOBO ANTUNES*

*"Quando acontece um erro, foi toda a estrutura que falhou e não apenas o profissional individualmente".*

*DR. JOSÉ MENDES NUNES*

É triste verificarmos que, em pleno Século XXI (2013) ainda há médicos que solicitam, aos Laboratórios Privados de Análises Clínicas, a Reacção de Weil-Felix para diagnóstico serológico da Febre Escaro-Nodular, designação atribuída pelo grande Mestre Professor Ricardo Almeida Jorge à ubiquitária Febre Botonosa de Conor e Bruch, Febre Mediterrânea de Pieri, Febre Tifo-Exantemática de Toullec, Febre Eruptiva de Carducci, Febre Botonosa Mediterrânica e Febre Artromiálgica de Raybaud, nomes pelos quais a infecção provocada pela *Rickettsia conorii* tem sido descrita, também, noutros países das orlas do Sul da Europa e do Norte de África (sobretudo na área geográfica do Magrebe), mas também na Líbia, no Egipto, em Chipre, na Bósnia-Herzegovina, Croácia, Albânia, Grécia, Jordânia, Líbano e Israel, países onde a doença é endémica, como, igualmente, sucede em Portugal.

Efectivamente, a solicitação (ao Laboratório) da Reacção de Weil-Felix constitui um erro grosseiro que tem sido testemunhado, em inúmeras ocasiões, por diversos Internistas e Infecciologistas, ao longo dos últimos 25-30 anos.

Ora, esta reacção serológica não tem, actualmente, o mínimo interesse na prática clínica quotidiana, porque – como está demonstrado, desde há muito tempo – é destituída de especificidade diagnóstica, sejam quais forem as rickettsioses em causa e, *a fortiori*, no caso da infecção provocada pela *Rickettsia conorii*, veiculada pelo artrópode vector *Rhipicephalus sanguineus*, o qual, através da sua picada, transmite a infecção ao hospedeiro humano.

Esta sero-aglutinação, tão falaciosa, está, por conseguinte, obsoleta! E tornou-se de tal forma anacrónica que o médico que a solicitar (a um Laboratório) corre o risco de comprometer o seu nome de forma nada abonatória. Na verdade, seria o mesmo que requisitar a Reacção de Wasserman e Kahn para diagnóstico imunológico da sífilis ou as provas (análises) de Takata – Ara, Hanger e MacLagan («velhinhas» de mais de 60 anos!) para monitorizarmos a evolução de uma Hepatite B ou C, em fase aguda do processo, ou avaliarmos a função hepática no caso de um fígado transplantado.

Retenhamos isto de uma vez por todas: a Reacção de Weil-Felix, devido à sua grande inespecificidade, pode originar (e fá-lo de modo assaz frequente!) falsos resultados «positivos», a títulos mais ou menos elevados, para todas (TODAS!) as imunoglobulinas anti-*Proteus* ($OX_2$, $OX_{19}$ e $OX_k$), em variadíssimas outras situações clínicas febris (que não a Febre Escaro-Nodular!) e, inclusivamente, até, em indivíduos saudáveis, como nós próprios o evidenciámos em amostras de sangue de dadores benévolos do Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de Santa Maria, em Lisboa.

Salvo raras excepções, o diagnóstico da Febre Escaro-Nodular é, essencialmente, clínico, como sucede em relação a outras doenças infecciosas bem conhecidas (v.g. – o tétano, a varicela, o botulismo, a «papeira», o *molluscum contagiosum*, o carbúnculo cutâneo, o herpes zoster e algumas outras mais).

No entanto, se, por razões pertinentes[1], necessitarmos de concretizar, imunologicamente, o «nosso» diagnóstico de Febre Escaro-Nodular, dispomos, em Portugal (desde há longo tempo!) de vários exames serológicos verdadeiramente específicos (ao dispor de todos os médicos!), como a Reacção de Imunofluorescência Indirecta (RIFI), os métodos imuno-enzimáticos (do tipo ELISA ou equivalentes), o *Western-blotting*[2] e as técnicas de PCR (Polymerase Chain Reaction).

A propósito da Reacção de Weil-Felix, nós próprios fomos protagonistas (em 2012) de um episódio que tocou as raias do inverosímil, que vamos tentar resumir.

Uma «doente» de 34 anos, empregada numa loja comercial e, anteriormente, sempre saudável, procurou-nos, tomada de grande ansiedade, porque, desde há 2-3 meses atrás, andava a ser tratada da "Febre da Carraça" sem obter quaisquer melhoras: "As análises ainda não estavam normais".(sic)

Conforme nos relatou, a Reacção de Weil-Felix, repetidamente efectuada, mantinha-se, sempre, «positiva», a despeito de haver realizado, já, dois ciclos terapêuticos com doxiciclina. O primeiro foi prescrito pelo médico do «seu» Centro de Saúde, o qual manteve o antibiótico durante 15 dias, tendo ficado surpreendido pelo facto das «análises não terem cedido». (sic) O segundo ciclo foi aconselhado por um outro médico (a que recorreu, numa policlínica do seu Bairro), o qual assegurou o tratamento (com o mesmo antibiótico, embora de marca comercial diferente) por quatro semanas, uma vez que, em sua opinião, se "Tratava de uma forma crónica da doença, que fazia com que as análises não baixassem".(sic)

Abramos, aqui, um parêntese para dizer que, por via de regra – como a grande maioria dos médicos sabe – bastam 8 dias de terapêutica com doxiciclina (na dose de 100 mg cada 8-12 horas, num adulto de peso médio, como era o caso) para curar uma forma não complicada da doença, o que se tornava presumível, dado que a «doente» não necessitou de internamento hospitalar.

Prosseguindo, agora, a nossa «odisseia», soubemos, entretanto, que a «doença» fora diagnosticada de modo fortuito. A senhora procurou consulta no Centro de Saúde porque sentia "febre, cansaço e suores" (sic) desde há algum tempo, «febre» que, aliás, como apurámos, se tratava, apenas, de uma inocente febrícula vespertina (37º,1 – 37º,3) inconstante. Todavia, o clínico fundamentou o diagnóstico de Febre Escaro-Nodular num *check-up* laboratorial onde se destacava uma Reacção de Weil-Felix «positiva» para $OX_2$ (1/160), $OX_{19}$ (1/80) e $OX_k$ (1/40).

Para nossa maior «surpresa», na série de 8 sero-aglutinações a que tivemos acesso («coleccionadas» ao longo dos 2–3 meses de «doença»), saltava à vista um resultado «negativo» ("zero", nas 3 aglutininas anti-*Proteus*!), intrometido nos outros 7 resultados «positivos» (a títulos mais ou menos elevados).

Tal paradoxo (nem sequer considerado pelos dois médicos que «trataram» a senhora, contradizia, desde logo – como é óbvio – a legitimidade do diagnóstico. Com efeito, quase todos aprendemos que, no decurso de qualquer processo infeccioso, os anticorpos circulantes, correspondentes aos agentes microbianos (antigénios) causais, exibem uma cinética (lógica!) própria: os seus títulos (de imunoglobulinas) ascendem, rapidamente, na fase aguda da doença; mantêm-se, depois, num *plateau* (mais ou menos prolongado); e sofrem, então, um declínio (mais ou menos lento), que pode não chegar à extinção – a chamada «cicatriz serológica» – como é emblemático de certas patologias (v.g. – toxoplasmose, rubéola, sarampo, mononucleose infecciosa e outras viroses, brucelose, sífilis, etc, etc), cujos títulos de anticorpos (embora baixos) persistem *ad vitam*.

Para encurtar razões (como soe dizer-se): a paciente não teve uma Febre Escaro-Nodular! Foi – é evidente – vítima de um erro grosseiro de diagnóstico cometido por dois colegas inaptos, que ousaram dedicar-se à prática clínica ambulatória, sem um mínimo de saber e de experiência. É de crer que estes dois médicos nunca tenham visto um enfermo com esta doença!...

[1] De índole académica, científica (investigação epidemiológica ou de outra natureza) ou clínica (formas bizarras, como aquelas em que pode não existir exantema e «tache noire» ou que sugiram a hipótese de se tratar de Rickettsioses «exóticas», oriundas de outros Continentes distantes.

[2] O qual, embora mais sensível de que a RIFI e, teoricamente, mais específico, apresenta, no entanto, certas restrições do seu uso na prática clínica quotidiana, dado que só pode (e deve!) ser realizado em laboratórios altamente especializados.

Ela é, porém, bem conhecida entre nós. Tem uma sazonalidade própria e apresenta um quadro clínico muito sugestivo, aspectos completamente ignorados por ambos os clínicos, sobretudo pelo primeiro. E, em traços gerais, predomina na Primavera e no Verão, é mais rara no Outono e excepcional no Inverno (e a senhora procurou ajuda médica em Dezembro de 2012!...). Apresenta, por via de regra, um perfil epidemiológico chamativo (contacto com cães ou gatos vadios ou, mesmo, domésticos, eventualmente parasitados por carraças infectadas, *hobbies* cinegéticos; acampamentos em parques ou bosques; piqueniques nos campos, etc, etc). E o quadro clínico, no período de estado, é inconfundível: começo súbito, por vezes precedido ou acompanhado de calafrios, febre elevada (39º - 40º C ou mais)[3], cefaleias intensas, mialgias e artralgias muito penosas, congestão ocular, acentuado mal-estar geral, astenia e anorexia profundas e, sobretudo (na grande maioria dos casos!), presença de um exantema[4] característico, distribuído de modo esparso (mais ou menos exuberante) por todo o corpo, incluindo o couro cabeludo, a palma das mãos e a planta dos pés, acompanhado pela «clássica» escara (*tache noire*), em cerca de 30 – 40% dos casos, a qual, além de poder ser múltipla (várias carraças infectadas que «picam» em simultâneo, e não a mesma carraça que «pica» em várias partes do corpo), surge, correntemente, em regiões propícias a barrarem ou dificultarem o «passeio» das carraças que se «alojam» no hospedeiro humano (sulco sub-mamário e sítio do *corselet* do *soutien-gorge* ou da saia (no sexo feminino); virilhas e axilas (em ambos os sexos); região lombar ou ventral (em homens, quer jovens quer adultos, que usam cintos muito apertados para segurarem as calças; etc, etc.

Resumindo: estes dois médicos (em pleno ano de 2012) desconheciam que a Reacção de Weil-Felix havia sido banida da prática clínica quotidiana há muito tempo (1.º ERRO). Não possuíam os mais rudimentares conhecimentos de Imunologia, uma vez que aceitaram, como razoável, o «estrambólico» resultado negativo (daquela reacção) intercalado numa série de 8, das quais 7 delas eram «positivas» a títulos mais ou menos elevados (2.º ERRO). «Chamaram» febre a uma inocente febrícula de 37º,1 – 37º,3 que – como é sabido – é um achado inteiramente normal em 2–3% dos adultos portugueses saudáveis, sobretudo nas mulheres, aquando do período que antecede o processo catamenial (3.º ERRO). Assumiram o exercício da prática clínica livre, não tutelada, um deles numa Instituição Pública (Centro de Saúde) e o outro numa Empresa Privada (Policlínica de Bairro) sem nunca – ao que parece – terem observado, *de visu*, um caso de Febre Escaro-Nodular, infecção endémica no nosso País (4.º ERRO). Nesta doença não foram descritas, até hoje, formas de evolução crónica, como admitiu o segundo médico que «tratou» a «doente» (5.º ERRO).

## / Epílogo

Por uma questão de excesso de zelo, efectuámos a Reacção de Imunofluorescência Indirecta (RIFI) e a Reacção Imuno-Enzimática ELISA[5], ambas de grande especificidade diagnóstica e disponíveis no nosso País há mais de 30 anos! Como era expectável, estas duas análises foram negativas. «Demos alta» à senhora, que – face a este desfecho – jamais voltou a queixar-se de "«febre», cansaço e suores".(sic)

## / Comentário final

Lamentavelmente, no nosso País, a inutilidade da Reacção de Weil-Felix (para o diagnóstico laboratorial da Febre Escaro-Nodular) não conquistou, ainda, os foros de "Verdade de La Palice". Com efeito, quando, em data recente (Fevereiro de 2013), tivemos necessidade de controlar o «nosso» INR[6], num Laboratório prestigiado de Lisboa (com grande movimento!) e inquirimos (junto da técnica que nos colheu a amostra de sangue, no «sangradouro») se recebiam pedidos para a realização desta famigerada análise, a resposta deixou-nos surpreendido: "Frequentemente, recebemos pedidos da Reacção de Weil-Felix; esta semana tivemos alguns!"(sic).

Enfim, são "*Les fautes par mégarde et les reprises tragiques des praticiens*", a que Armand Trosseau[7] (1801–1867) teve a feliz oportunidade de se referir, de forma pedagógica e objectiva, no seu memorável e histórico *Traité de Clinique Médicale*.

*Nota – O autor escreve de acordo com a antiga ortografia, em sinal de protesto face aos atropelos arrepiantes perpetrados contra a sua Língua-Mãe.*

[3] Nunca febrícula! (como a doente se apresentou ao médico).

[4] Que, excepcionalmente, pode estar ausente durante toda a evolução da doença.

[5] Enzyme-Linked ImmunoSorvent Assay.

[6] Porque tomamos Varfine® diariamente.

[7] Notável médico francês nascido em Tours.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

# Neoplasias em contexto da infecção por VIH: uma nova realidade?

# *Cancer in HIV infected patients: a new scenario*

/ R. Salvado[1] / D. Costa[2]/ S. Ramiro[3] / V. Moneti[4]/ A. C. Miranda[4] / K. Mansinho[4]

[1] Serviço de Medicina III, Hospital José de Almeida, Cascais
[2] Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa
[3] Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada e Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amesterdão, Holanda
[4] Serviço de Infecciologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
**Rita Salvado**
Serviço de Infecciologia
Hospital de Egas Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Morada: Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa
Telef.: 21 043 1000
Fax: 210432365
email: ritastodos@sapo.pt

*Artigo recebido em*
20/12/2013
*Artigo aceite para publicação em*
21/2/2014

## / Resumo

**Introdução:** A incidência de neoplasias não definidoras de SIDA (NNDS) aumentou com a introdução da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc). Procuram-se ainda dados que permitam atribuir, de forma segura, uma causa a este fenómeno.
Objectivo: Determinar, numa população de doentes infectados por VIH, a prevalência de neoplasias e identificar os factores associados ao seu desenvolvimento.
Métodos: Estudo retrospectivo, observacional e não controlado, que incluiu doentes internados no Serviço de Infecciologia do Hospital Egas Moniz, entre os anos 2006 e 2011, com o diagnóstico simultâneo de infecção por VIH e neoplasia. Analisaram-se variáveis demográficas, existência de hábitos toxicofílicos, tipo de neoplasia e ano de diagnóstico, estadiamento e tratamento da infecção por VIH, existência de co-infecções. Os factores associados a NNDS foram analisados por regressão logística multivariada.
Resultados: Foram incluídos 88 doentes, 36 (40,90%) dos quais com NNDS. Foram identificados os seguintes factores associados a NNDS: idade (Odds Ratio (OR)= 1,11, p <0,001), género masculino (OR = 6,95, p = 0,02), uso de TARVc (OR= 8,82, p = 0,00).
Conclusões: Na população estudada as neoplasias definidoras de SIDA continuam a ser as mais prevalentes. A idade, o género masculino e a utilização de terapêutica antirretroviral foram identificados como factores associados a NNDS.

**Palavras-chave:** neoplasias, terapêutica antirretroviral, envelhecimento.

## */ Abstract*

***Background:*** *The incidence of non-aids defining cancer (NADC) increased in the combined antiretroviral therapy (cART) era. Research is being conducted to understand why this is happening.*
*Aim: The aim of the study was to investigate the prevalence of NADCs in HIV-infected patients and to assess the risk factors associated with these malignancies.*
*Methods: A retrospective, observational and non-controlled study was undertaken. We included patients admitted to the Department of Infectious Diseases, Egas Moniz Hospital, a Central Hospital in Lisbon, between 2006 and 2011 that presented*

*simultaneous diagnosis of cancer and HIV infection. We studied demographic data, substance abuse history, time of diagnosis and type of cancer, HIV staging and treatment and presence of co-infection. A multivariable logistic regression was performed to identify factors associated with NADC.*
*Results: We analyzed data from 88 patients, 36 (41%) had an NADC. Age (Odds Ratio (OR)= 1.11, p<0,001), male gender (OR = 6.95, p = 0.02) and cART (OR= 8.82, p = 0.00) were significantly associated with NADC.*
*Conclusions: In this population, AIDS defining cancers were the most prevalent. The development of NADCs is associated with increasing age, male gender and cART.*

***Key-words:*** *cancer, HAART, aging.*

## / Introdução

Doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) têm maior risco de desenvolver neoplasias malignas[1]. Nos doentes em estádio de síndroma de imunodeficiência adquirida (SIDA), o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin e o carcinoma cervical invasivo são encontrados num número desproporcionalmente elevado (em relação à restante população) e têm um curso muito agressivo[2]. Por estas razões foram definidos como neoplasias definidoras de SIDA (NDS) pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).[3]

Com a introdução da terapêutica antirretroviral de elevada eficácia (HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*) em 1996, a incidência de NDS diminuiu em paralelo com a incidência de infecções definidoras de SIDA[4,5]. Por outro lado, a incidência de neoplasias não definidoras de SIDA (NNDS) aumentou[4,6,7,8]. O acompanhamento de doentes com infecção por VIH permitiu perceber que o risco de desenvolver uma NNDS é 2 a 3 vezes maior[9] do que o da população geral, embora possa haver grande variação tendo em conta o tipo de neoplasia e o género.

Têm sido apontados como factores contribuintes para este maior risco[7,10,11] características demográficas - a maior longevidade dos doentes; estilo de vida e exposição a carcinogéneos; factores genéticos - história familiar de neoplasia; patogenia da infecção por VIH – grau de imunodepressão, instabilidade genómica; impacto da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc).

As neoplasias mais frequentemente associadas à infecção por VIH são: hepática, do canal anal, linfoma de Hodgkin e do pulmão. As três primeiras encontram-se em relação com a co-infecção[12], respectivamente, por vírus da hepatite B e C (VHB, VHC); vírus do papiloma humano (HPV) e vírus *Epstein Barr* (EBV). O papel da infecção por VIH na patogénese da neoplasia do pulmão não se encontra, ainda, definido[13, 14].

Em Portugal não existem dados publicados que avaliem a prevalência de neoplasias e dos factores associados ao seu desenvolvimento, na população de doentes infectados por VIH.

Este estudo pretende analisar, numa população de doentes infectados por VIH, a prevalência de ambos os tipos de neoplasia (NDS e NNDS) e identificar quais os factores associados ao desenvolvimento de NNDS.

## / Doentes e Métodos

Estudo retrospectivo, observacional, não controlado, que incluiu doentes internados no Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), entre os anos 2006 e 2011, com o diagnóstico simultâneo de infecção por VIH (1 ou 2) e neoplasia.

Os critérios de exclusão foram: acompanhamento médico noutras instituições hospitalares, data indeterminada do diagnóstico da infecção e ausência de diagnóstico conclusivo de neoplasia, isto é, quando apesar da suspeita clínica não exista confirmação histológica.

Foram consultados os processos clínicos dos doentes e recolhidos os seguidos dados: 1. demográficos (idade, género); 2. relacionados com a neoplasia - ano de diagnóstico, tipo de neoplasia; 3. estadiamento e tratamento da infecção por VIH. Em relação a este último aspecto analisou-se: o tipo de vírus, tempo de diagnóstico da infecção por VIH à data da identificação da neoplasia; via de contágio; número mínimo (*nadir*) de linfócitos TCD4$^+$ detectado durante o seguimento até ao aparecimento da neoplasia; *ratio* TCD4$^+$/TCD8$^+$, ARN VIH plasmático e contagem de células TCD$_4^+$ à data do diagnóstico da infecção por VIH e da neoplasia; realização ou não de TARVc; existência de co-infecções por VHB, VHC, EBV e HPV.

Considerou-se que havia má adesão terapêutica sempre que o médico assistente referia este facto no processo.

## / Análise Estatística

Os doentes foram divididos em dois grupos consoante o tipo de neoplasia (NDS e NNDS). Foi incluído no grupo das NDS o sarcoma de Kaposi, o carcinoma cervical invasivo e todas as formas de linfoma de Hodgkin. Todas as outras neoplasias foram classificadas como NNDS. Avaliou-se a prevalência das variáveis recolhidas nestes dois grupos.

A comparação dos dois grupos recorreu a variáveis categóricas, utilizando o teste Qui-Quadrado e a variáveis contínuas utilizando o teste de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis.

De forma a identificar os factores associados a NNDS, foi realizada uma análise de regressão logística. Inicialmente, foi realizada uma análise univariada e todas as variáveis com significância <0,1 foram incluídas num modelo multivariado e as variáveis removidas por *backwards selection* até se encontrar o melhor modelo final. Os dados foram analisados com recurso ao *software* estatístico STATA, versão 11.

## / Resultados

Dos 115 doentes internados entre 2006 e 2011 no Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz - CHLO, que apresentaram os critérios de inclusão considerados, foram excluídos 27 (23,48%). Sete dos quais eram seguidos habitualmente noutro hospital, a data do diagnóstico da infecção por VIH não era conhecida em três dos casos e não foi possível aceder ao diagnóstico histológico em 17 doentes.

Foram incluídos 88 doentes, com idade média de 49,1 ± 12,5 anos; 65 eram do sexo masculino (73,86%). A maioria, 84 doentes (95,45%), apresentava infecção por VIH -1 e 4 por VIH-2. O diagnóstico de NDS foi efectuado em 52 (59,09%) doentes e nos restantes 36 (40.09%) doentes foi objectivada NNDS.

Dos doentes com NDS, 36 (69,23%) apresentaram Sarcoma de Kaposi, 12 (23,08%) Linfoma Não Hodgkin e 4 (7,69%) carcinoma cervical invasivo. Verificou-se grande heterogeneidade quando analisados os tipos de NNDS diagnosticados nesta população (tabela I). A maioria afectou o sistema digestivo (n=13; 36,11%): neoplasia do cólon (n=5), ânus (n=3), estômago (n=2), fígado (n=1), ampola de Vater (n=1) e esófago (n=1). A segunda NNDS mais frequente foi a primitiva do pulmão (n=6; 19,42%).

Apenas um número reduzido de doentes apresentava serologias para EBV e HPV registadas no processo clínico (respectivamente em 19 e 11 casos) pelo que estes dados não foram analisados de forma mais detalhada.

Tendo em consideração a análise das características demográficas e clínicas recolhidas, a comparação entre doentes com NDS e NNDS demonstrou diferenças estatisticamente significativas em vários parâmetros (tabela II). Os doentes com NNDS registaram maior prevalência de indivíduos do sexo masculino e com idade superior (em média 11 anos). Comparativamente com os doentes com NDS, aqueles com NNDS apresentaram valores de $TCD_4^+$ superiores, quer à data do diagnóstico da infecção por VIH (174±26 *vs* 352±54, p=0,01), quer da neoplasia (116 ± 18 *vs* 382±50, p <0,001); valor inferior do *nadir* das células $TCD_4^+$ (101 ± 20 *vs* 214±33, p <0,001); registavam à data de diagnóstico de neoplasia uma relação $TCD_4^+/TCD_8^+$ superior (0,49±0,07 *vs* 0,18 ± 0,04, p <0,001) e menor valor de ARN VIH plasmático (357.638 ± 109.131 *vs* 146.844 ±69.834, p <0,001). A instituição de TARVc foi mais frequente nos doentes com NNDS (61,10% *vs* 25,49%). A percentagem de má adesão terapêutica foi semelhante nos dois grupos (15,69% *vs* 13,88%).

**TABELA I – FREQUÊNCIA DE NEOPLASIAS NÃO DEFINIDORAS DE SIDA (NNDS), CLASSIFICADAS SEGUNDO A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMITIVO.**

| Localização | Frequência (nº absoluto) | Frequência (%) |
|---|---|---|
| Sistema Digestivo | 13 | 36,11 |
| Pulmão | 7 | 19,42 |
| Sangue | 4 | 11,11 |
| Próstata | 3 | 8,34 |
| Pele | 3 | 8,34 |
| Neoplasia Oculta | 2 | 5,56 |
| Glândula Tiroideia | 1 | 2,78 |
| Rim | 1 | 2,78 |
| Bexiga | 1 | 2,78 |
| Mama | 1 | 2,78 |

De realçar ainda que, não se objectivaram diferenças significativas quanto à presença de co-infecções quer pelo vírus da hepatite B (27,27%*vs* 72,73%) quer pelo vírus da hepatite C (47,06%*vs* 52,94%).

Os factores associados a NNDS, identificados na presente análise, encontram-se especificados na tabela III. O modelo final inclui a idade, o género e a realização de TARVc. Este último factor pode então ser considerado como grande responsável pelas diferenças encontradas entre os dois grupos de doentes no que diz respeito aos valores de $TCD4^+$, *ratio* $TCD4^+/TCD8^+$ e ARN VIH plasmático.

## / Discussão

Nesta análise, o envelhecimento dos doentes infectados por VIH, assim como a preservação da resposta imunológica foram factores preponderantes associados ao desenvolvimento das NNDS.

Na população estudada, as NDS continuam a ser as mais prevalentes.

**TABELA II – CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO CONSIDERANDO O GRUPO DE DOENTES COM NEOPLASIA DEFINIDORA DE SIDA (NDS) E NÃO DEFINIDORA DE SIDA (NNDS).**

| Localização | NDS (média ± desvio padrão ou %) | NNDS (média ± desvio padrão ou %) | p value |
|---|---|---|---|
| Género (% masculino), n = 88 | 67,30 | 83,30 | 0,05 |
| Idade (anos, média ± desvio padrão), n = 88 | 44,60 ±1,53 | 55,12± 1,97 | <0,001 |
| VHB (% infecção), n = 87 | 15,69 | 8,33 | 0,31 |
| VHC (% infecção), n = 87 | 35,29 | 44,44 | 0,30 |
| TCD4+ inicial (número), n = 76 | 174 ± 26 | 352 ± 54 | 0,01 |
| Nadir TCD4+ (número), n = 76 | 101 ± 20 | 214 ± 33 | <0,001 |
| TCD4+ neoplasia (número), n = 76 | 116 ± 18 | 382 ± 50 | <0,001 |
| TCD4+/TCD8+ inicial, n = 65 | 0,21 ± 0,05 | 0,33 ± 0,07 | 0,08 |
| TCD4+/TCD8+ neoplasia, n = 65 | 0,18 ± 0,04 | 0,49 ± 0,07 | <0,001 |
| ARN VIH inicial (número cópias), n= 85 | 368546 ±113328 | 288753 ±109755 | 0,18 |
| ARN VIH neoplasia (número cópias), n = 85 | 357638 ±109131 | 146844 ± 69834 | <0,001 |
| TARV (Sim/Não) em %, n = 75 | 25,49/58,80 | 61,10/25,00 | <0,001 |
| Má-adesão terapêutica em %, n = 88 | 15,69 | 13,88 | 0,84 |

ARN VIH – ácido ribonucleico do vírus da imunodeficiência humana, HBV – vírus hepatite B, HCV – vírus hepatite C, TARV – terapêutica antirretroviral.
Análise estatística considerando nível de significância de 5%.

**TABELA III – FACTORES ASSOCIADOS A NEOPLASIAS NÃO DEFINIDORAS DE SIDA.**

| Variável | Análise de regressão logística univariada OR (IC 95%) | Análise de regressão logística multivariada OR (IC 95%) |
|---|---|---|
| Idade | 1,08 ( 1,04 - 1,13) p = 0,00 | 1,11 (1,05-1,18) p = 0,00 |
| Género | 2,43 ( 0,85 – 6,94) p = 0,09 | 6,95 ( 1,31-36,7) p = 0,02 |
| TCD4+ inicial | 1,00 (1,00-1,00) p = 0,00 | * |
| Nadir TCD4+ | 1,01 ( 1,00-1,01) p = 0,01 | * |
| TCD4+ neoplasia | 1,01 ( 1,00-1,01) p = 0,00 | * |
| TCD4+/TCD8+ neoplasia | 1,3 ( 1,06-3,09) p = 0,00 | * |
| ARN VIH neoplasia | 1,00 ( 1,00-1,00) p = 0,18 | ** |
| TARVc( sim/não) | 0,17 ( 0,99-0,99) p = 0,00 | 8,82 ( 2,35-33,03) p = 0,00 |

* Variável não seleccionada na análise multivariada
** Variável não incluída na regressão multivariada (P análise univariada >0.1)
ARN VIH – ácido ribonucleico do vírus da imunodeficiência humana, TARV – terapêutica antirretroviral

Outros estudos realizados em populações da Austrália[15], França[10] e California[16] revelaram dados idênticos. Este facto não invalida que nos últimos anos tenha existido um decréscimo de NDS, como já referido.

Na nossa amostra, e por comparação com os doentes com NDS, os doentes com NNDS eram mais velhos, em maior proporção do sexo masculino e estavam mais frequentemente medicados com TARVc.

Em qualquer ser humano, o envelhecimento é caracterizado por uma perda progressiva da integridade fisiológica motivada por mecanismos como instabilidade genética, fricção telomérica, alterações epigenéticas, perda de proteostase, desregulação da sensibilidade aos nutrientes ou disfunção mitocondrial. Esta deterioração é o factor de risco primário para as principais patologias humanas incluindo o desenvolvimento de neoplasias[17]. O envelhecimento da população infectada por VIH[18] tem sido apontado como um dos factores que mais contribuiu para o aumento da prevalência de NNDS.

O papel da TARVc no desenvolvimento de NNDS ainda não está totalmente determinado. Em 2009, foram publicados resultados de duas populações distintas, com conclusões díspares. Em Janeiro de 2009, foi publicado um estudo prospectivo multicêntrico[19], que acompanhou uma população de 4.498 doentes durante 20 anos, americanos e subsidiários do sistema de saúde de apoio aos militares. Nesta amostra, não se verificou um aumento significativo de NNDS ao longo do tempo. Posteriormente, em Fevereiro de 2009, foram publicados resultados de uma grande coorte europeia (Chelsea e Westminster), envolvendo 11.112 doentes, seguidos ao longo de um período de 25 anos. Nesta amostra o número de NNDS aumentou acompanhando o aumento da prescrição e da acessibilidade à TARVc, sendo esta correlação mais forte no linfoma de Hodgkin primário[7]. Uma outra análise, publicada em 2007, envolvendo 14.210 adultos inscritos simultaneamente no *AIDS Surveillance Registry* e no *Californian Cancer Registry* (entre 1985-2000) demonstrou que o impacto da TARVc na incidência de NNDS (n= 482) não era uniforme[16]. Neste estudo apenas a incidência do carcinoma hepatocelular estava relacionada de forma inversa com a TARVc. Outros estudos têm também evidenciado esta heterogeneidade da relação com a TARVc.

Permanece, assim, por explicar se a utilização de TARVc condiciona, por si própria, um factor de risco ou se o seu papel se prende apenas com o facto de permitir o aumento da longevidade dos doentes. Segundo esta última hipótese, a utilização de TARVc evita o desenvolvimento de NDS, típicas de estádios de imunodepressão mais grave, mas não o aparecimento de outras neoplasias também encontradas em indivíduos sem infecção por VIH.

Ao aumentar os níveis de $TCD_4^+$ e ao reduzir o ARN VIH, a TARVc permite uma redução do grau de imunodeficiência e controlo da inflamação crónica evitando a senescência imune precoce.

O sistema imunitário protege contra o desenvolvimento das neoplasias uma vez que combate infecções por vírus oncogénicos e vigia o desenvolvimento de células malignas, quer através da imunidade inata quer adaptativa[18].

Na nossa população, o género masculino constitui um factor associado ao desenvolvimento de NNDS. Não encontrámos nenhum outro artigo em que se verificasse esta desproporção de géneros entre populações dos dois tipos de neoplasias. Quer na população infectada por VIH, quer sem infecção por VIH, a prevalência dos subtipos de neoplasias está relacionada com factores de risco comportamentais e hereditários. Não tendo na nossa análise incluído esses factores não podemos avaliar se os estilos de vida poderiam justificar esta diferença encontrada entre géneros. Por outro lado, nos doentes sem infecção por VIH, os homens são mais afectados por neoplasias[20] o que nos leva a colocar como hipótese, que o melhor controlo imunológico dos doentes com NNDS os aproxima do perfil de doentes não infectados.

Um estudo observacional, retrospectivo, não controlado fica limitado, *à priori,* uma vez que a colheita de informação é condicionada pelos dados expressos no processo clínico, registados por diversos observadores. Esse facto acabou por impedir a análise dos hábitos toxicofilicos e co-infecção por EBV e HPV, como referido. Escolheu-se como amostra os doentes internados na impossibilidade de identificar todos aqueles que, seguidos em ambulatório, apresentavam, simultaneamente, o diagnóstico de infecção por VIH e neoplasia. Uma vez que a população estudada é inteiramente constituída por doentes que tiveram, pelo menos, um episódio de internamento há também a considerar o viés de selecção da amostra, incluindo doentes com uma maior gravidade clínica.

Este estudo permitiu perceber que existem de facto diferenças objectivas, que podem ser preditivas do desenvolvimento de NNDS ou NDS, não só no que diz respeito às características epidemiológicas, como ao grau de imunossupressão, e que são em parte explicadas pela utilização de TARVc.

## / Bibliografia


1. Scot R. Overview of AIDS-defining malignancies in HIV Infection. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

2. Deeken J, Pantonowitz L. HIV infection and malignancy: epidemiology and pathogenesis. In: *UpToDate*, Basow, Ds (Ed); Uptodate, Waltham, MA, 2013.

3. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41:1-19.

4. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA, Rida L. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008; 22(4):489-496.

5. Bonnet F, Chêne G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20:534–540.

6. Pragn P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, *et al.* Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148 (10): 728-736.

7. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non–AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol.* 2009; 27:884-890.

8. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, Scarcella C, Donato F, Vassallo F. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of northern Italy, 1999–2009. *HIV Medicine.* 2013; 14:481-490.

9. Pantanowitz L, Dezube BJ. Evolving spectrum and incidence of non-AIDS-defining malignancies. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009; 4(1): 27–34.

10. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang JM, Rosentahl E, Castagliola D, *et al.* Effect of immune deficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009; 10:1152–59.

11. Pantanowitz L. Overview of non-AIDS-defining malignancies in HIV infection. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

12. Frinch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related imunossupression in adults. *JAMA.* 2001; 285 (13):1736-1745.

13. Mani D, Haigentz M, Aboulafia DM. Lung cancer in infection. *Clin Lung Cancer* .2012; 13(1): 6–13.

14. Estébanez-Muñoz M., Soto-Abánades CI, Ríos-Blanco JJ, Arribas JR. Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(4):126–132.

15. Petoumenos K, Leuwen V, Vajdic CM, Woolley I, Chuah J, Templeton DJ. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Medicine.* 2013; 14, 77–84.

16. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers amongs adults with AIDS. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:1143-1153.

17. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153:1194-1217.

18. Dubrow R, Silverberg M, Park L, Crotheres K, Justice AM. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24:506–516.

19. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel R, *et al.* Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS.* 2009; 23:41–50.

20. Edgren G, Liang L, Adami HO, Chang ET. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27: 187-196.

RPDI
Janeiro > Abril 2014 / Vol. 10 > N.º 1

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

# *Pneumocystis* e pneumocistose: o agente patogénico e a doença

## (105 anos de investigação)

# *Pneumocystis and pneumocystosis: the pathogen and the disease*

## (105 years of research)

/ F. Esteves[1] / F. Antunes[2] / O. Matos[3]

[1]Pós-doutorado do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Grupo de Protozoários Oportunistas/VIH e Outros Protozoários, Unidade de Parasitologia Médica
[2]Especialista em Doenças Infecciosas e Medicina Tropical, Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa.
[3]Professora Associada com Agregação do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Grupo de Protozoários Oportunistas/VIH e Outros Protozoários, Unidade de Parasitologia Médica

Correspondência:
**Olga Matos**
Unidade de Parasitologia Médica
Grupo de Protozoários Oportunistas/VIH e Outros Protozoários - CMDT
Instituto de Higiene e Medicina Tropical
Universidade Nova de Lisboa
Telef: (351) 21 365 26 00
Fax: (351) 21 363 21 05
email: omatos@ihmt.unl.pt.

*Artigo recebido em*
06/01/2014

*Artigo aceite para publicação em*
21/2/2014

**/ Resumo**

A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (pneumocistose ou PPc) é um importante factor de morbilidade e mortalidade nos doentes com a síndroma de imunodeficiência adquirida (sida). A pneumocistose é, também, um problema emergente nos imunocomprometidos, seronegativos para vírus da imunodeficiência humana (VIH), devido ao número crescente de doentes imunocomprometidos, incluindo aqueles sob terapêutica imunossupressora.
Na década de 80 do século passado, com a epidemia da sida, a pneumocistose era responsável por cerca de dois terços das infecções definidoras de sida, sendo que 80% dos infectados por VIH desenvolvia, pelo menos, um episódio de pneumocistose que, em 20 a 25% dos casos, era mortal. O uso de quimioprofilaxia anti-*P. jirovecii*, estabelecida no início dos anos 90, do século passado, e a introdução da terapêutica antirretrovírica (TARV), em meados da mesma década, permitiram um melhor controlo da doença na América do Norte e na Europa Ocidental. No entanto, parte dos casos de pneumocistose ilustram desigualdades no acesso aos cuidados de saúde naquelas regiões do Mundo ou em alguns grupos sociais, mas também, dificuldades na implementação de métodos de diagnóstico adequados, devido à falta recorrente de recursos. Assim, o diagnóstico definitivo da pneumocistose baseia-se em métodos citoquímicos de coloração, imunofluorescência indirecta com anticorpos monoclonais (IFI/AcM) e técnicas moleculares, aplicados a produtos biológicos de obtenção mais ou menos invasiva, processo que exige recursos e pessoal especializado.
Recentemente, diversos marcadores serológicos de infecção por *P. jirovecii* têm sido estudados, com o objectivo de desenvolver um método de diagnóstico da pneumocistose, com recurso a amostras biológicas obtidas de forma minimamente invasiva, como é o caso do sangue.

**Palavras-chave:** *Pneumocystis jirovecii*; Pneumocistose (Pneumonia por *Pneumocystis*); VIH/sida; epidemiologia; diagnóstico.

## / Abstract

*Pneumocystis jirovecii pneumonia (pneumocystosis or PcP) is a significant cause of morbidity and mortality in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients. PcP is also an emerging problem among HIV seronegative immunocompromised patients due to the rising number of patients receiving immunosuppressive therapies. In the 1980s, along with the HIV/AIDS epidemic, PcP was the cause of one third of the AIDS-indicative diseases diagnosed. In those days, 80% of the HIV-infected patients had at least one episode of PcP that in 20 to 25% of the cases led to death. In the 1990s, the widespread of the anti-P. jirovecii chemoprophylaxis and the highly active antiretroviral therapy (HAART) allowed the improvement of PcP control in the U.S.A and Western Europe. However, a significant percentage of the PcP cases worldwide demonstrate the difficulties of some populations or social groups to access appropriate healthcare services. Several methods have been established for the diagnosis of PcP, including cytochemical staining, immunofluorescent staining with monoclonal antibodies, and molecular techniques. Those methods require resources and specialized personnel. Recently, some candidate molecules have been studied in order to develop a diagnostic method using less invasive samples, such as blood.*



***Key-words:*** *Pneumocystis jirovecii; PcP (Pneumocystis pneumonia or pneumocystosis); HIV/AIDS; epidemiology; diagnosis.*


## / Introdução

*Pneumocystis jirovecii* (anteriormente designado por *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis*) destaca-se pela relevância e impacte no contexto da infecção por vírus da imunodeficiência humana/síndroma de imunodeficiência adquirida (VIH/sida). *P. jirovecii* também tem sido detectado em doentes não infectados por VIH, com graus moderados de imunodeficiência, e mesmo em imunocompetentes. O número crescente de doentes sob terapêuticas imunossupressoras para tumores, transplante de órgãos e doenças auto-imunes, tem como consequência que a pneumocistose tenha importância acrescida nesta população, seronegativa para VIH. *P. jirovecii* é um agente patogénico oportunista, eucariota unicelular de distribuição ubíqua e com especificidade restrita para o Homem. Pelas suas características biológicas e devido ao seu tropismo para o pulmão, *P. jirovecii* causa, em regra, pneumonia intersticial grave, conhecida por pneumocistose ou pneumonia por *Pneumocystis* (PPc), nos imunocomprometidos e, por norma, infecção assintomática nos imunocompetentes[1, 2, 3, 4].

Após mais de um século de conhecimento, período que vai desde a descoberta do microrganismo, em 1909, até à actualidade, a classificação taxonómica de *Pneumocystis* permanece uma área do saber controversa, não se percebendo, ainda ao certo, qual é a verdadeira natureza do microrganismo. Passados 104 anos sobre a sua descoberta, permanece a polémica a propósito da classificação de *Pneumocystis*[5, 6]. Até à década de 80, do século passado, a qualificação filogenética de *Pneumocystis* como protozoário, foi baseada nas análises morfológicas, nas necessidades bioquímicas e na resposta (susceptibilidade) à acção de agentes quimioterapêuticos. Nos últimos anos, como consequência da utilização de técnicas de biologia molecular, *Pneumocystis* foi classificado como um fungo. Porém, trata-se de um fungo "atípico", pois é susceptível a antiparasitários, como a pentamidina ou a primaquina, mas, por não conter ergosterol na membrana celular, *P. jirovecii* não é susceptível à acção da maioria dos antifúngicos, como é o caso da anfotericina B. Os resultados dos últimos 20 anos de investigação fizeram despontar outras questões de grande interesse, tais como: a) qual é o tipo de fungo em que se englobam as espécies do género *Pneumocystis*; b) qual é o espectro de variação e heterogeneidade dentro do grupo conhecido de organismos identificados como *Pneumocystis*; c) qual é a importância da investigação e da compreensão desta variação, para melhor interpretar os comportamentos deste microrganismo[5].

Durante os últimos 30 anos a pneumocistose revelou-se como uma doença de extrema importância, associada à epidemia da infecção VIH/sida. Por se tratar de uma infecção oportunista com características específicas, durante os primeiros anos da epidemia

VIH/sida, a pneumocistose comportou-se como o principal indicador associado à infecção por VIH, passando nos últimos anos a ter um papel relevante na clínica dos seropositivos para VIH. Dados recentes do relatório europeu de vigilância sobre VIH/sida de 2012, do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS), mostram que no espaço económico europeu, em 2012, a doença definidora de sida mais comum foi a pneumocistose com 25% dos casos, seguida da candidose esofágica com 13% e da tuberculose pulmonar com 10%, demonstrando, assim, que a pneumocistose permanece como uma causa de morbilidade e de mortalidade significativa nos doentes com VIH/sida, mesmo após 1996, na era da terapêutica antirretrovírica de combinação (TARVc)[7].

*Pneumocystis* foi descoberto por Carlos Chagas (Brasil) no início de século XX, mais precisamente em 1909, quando ao observar uma forma morfológica, nunca antes identificada, em tecido pulmonar de porquinhos-da-índia, utilizados como modelo animal para o estudo da tripanossomose humana americana, ou doença de Chagas, depreendeu que esta estrutura poderia corresponder a uma fase do ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. Um ano depois, Antonio Carini descreveu estruturas similares em tecido de pulmão de ratos infectados por *Trypanosoma lewisi* e suspeitou que a forma morfológica visualizada poderia dizer respeito a um novo microrganismo. Em 1912, no Instituto Pasteur de Paris, um estudo mais minucioso do material biológico proveniente das investigações de Carini, foi conduzido pelo casal Delanoë. Assim, foi possível a confirmação de que se tratava de uma entidade biológica nova, não só pela observação do tecido pulmonar, das amostras enviadas por Carini mas, também, pela identificação dessas mesmas estruturas em pulmão de ratos sem infecção por *Trypanosoma*. Aqueles investigadores chegaram, então, à conclusão de que o organismo em questão era claramente distinto de *Trypanosoma* e, desde logo, atribuíram-lhe a designação de *Pneumocystis*, por ter sido isolado no pulmão, e o restritivo específico *carinii*, homenageando António Carini, que havia permitido tal investigação. Os organismos do género *Pneumocystis* foram então descritos como pequenas estruturas, densas e altamente refringentes, em forma de quistos esféricos[8, 9, 10, 11].

## / Estado da arte

### Epidemiologia da pneumocistose

Durante as décadas que se seguiram, foram encontrados microrganismos sob a forma de quistos, muito similares aos definidos pelo casal Delanoë, verificando-se que a sua ocorrência poderia estar associada a casos de pneumonia, num alargado leque de espécies de mamíferos[6, 12]. *Pneumocystis* foi reconhecido como potencial agente infeccioso para o Homem, quando nas décadas de 30 e 40, do século passado, lhe foram atribuídos vários casos de doença e, mesmo, alguns surtos de pneumonia intersticial em crianças desnutridas e prematuras, muitas delas acolhidas em orfanatos, como consequência das dificuldades sociais extremas, devido à segunda guerra mundial[12, 13]. No entanto, somente no decorrer dos anos 50, do mesmo século, os estudos dos investigadores checos Josef Vanek e Otto Jírovec demonstraram e estabeleceram em definitivo as características infecciosas de *Pneumocystis*, para o Homem[14, 15]. Então, tornou-se evidente que os doentes que desenvolviam pneumocistose apresentavam características clínicas comuns, que, de alguma forma, eram consequência da debilidade do sistema imunitário, quer devido a anomalias congénitas, como a hipogamaglobulinemia e, nalgumas crianças, em consequência da malnutrição, quer pela acção da terapêutica imunossupressora[1, 2, 16].

Posteriormente, nos anos 70, retomou-se o interesse no estudo da pneumocistose. Nesta altura, *P. jirovecii* tornou-se causa frequente de pneumonia intersticial em doentes imunocomprometidos, devendo-se então este facto ao aumento considerável do número de doentes com imunossupressão grave, em particular receptores de transplantes de órgãos, sob terapêutica imunossupressora e doentes oncológicos, sujeitos a quimioterapia e a radioterapia. Por outro lado, foi, então, investigada uma combinação de antimicrobianos, o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), que demonstrou ser eficaz no tratamento da pneumocistose, permitindo maior eficácia no controlo da doença, com resultados promissores na evolução da patologia provocada por este microrganismo, e o melhor acompanhamento da clínica dos doentes[2, 17].

Com o início da epidemia da sida, deu-se uma alteração significativa na incidência de pneumocistose, nos países ocidentais industrializados, passando de uma doença rara para uma pneumonia comum nesta população de doentes. Ficou evidente a ocorrência de pneumocistose em grupos de indivíduos com comportamentos específicos, como por exemplo, homossexuais e utilizadores de drogas intravenosas. De resto, a pneumocistose foi das primeiras patologias diagnosticadas nos primeiros casos de doentes com sida. O primeiro relato relacionado com uma potencial síndroma de imunodeficiência humana é de 1981, em que os *Centers for Disease Prevention and Control* (CDC) confirmaram os primeiros casos de pneumocistose, entre Outubro e Maio do mesmo ano, em cinco jovens homossexuais do sexo masculino, na cidade de Los Angeles, alertando para a possibilidade de se estar perante uma disfunção celular imunitária (ainda de etiologia desconhecida)[18]. A partir desta descrição, e tendo em conta o contexto epidémico VIH/sida que se seguiu, a pneumocistose passou a ter enorme relevância e *Pneumocystis* ganhou o estatuto de microrganismo oportunista. Esta patologia passou a ser uma das prioridades do ponto de vista epidemiológico e clínico no seguimento dos doentes com infecção por VIH. Antes de serem adoptadas as recomendações para a profilaxia desta doença, 80% dos infectados por VIH desenvolvia, pelo menos, um episódio de pneumocistose que, em 60% dos casos representava a doença definidora de sida e em 20 a 25% dos doentes era mortal. Devido à contínua degradação do estado imunitário dos doentes com sida, 60% dos que recuperavam de um episódio recaiam da

**QUADRO I – PRINCIPAIS FÁRMACOS COM ACÇÃO ANTI-P. JIROVECII, ALVOS METABÓLICOS DA ACÇÃO ANTIMICROBIANA, EVIDÊNCIAS DE SUSPEITA DE RESISTÊNCIA E CRITÉRIOS DE UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA E PROFILÁCTICA NA PNEUMOCISTOSE.**

| Fármaco | Alvo molecular | Suspeita de resitência | Tipo de pneumocistose | Terapêutica | Profilaxia |
|---|---|---|---|---|---|
| TMP-SMZ | DHPS/DHFR | Mutações no gene DHPS | Ligeira a severa | Primeira linha | Primeira linha |
| Pentamidina | tRNA | Suspeita de resistência clínica | Ligeira a severa | Segunda linha | Raro |
| Primaquina-clindamicina | Síntese proteica e cadeia respiratória | Sem evidências | Ligeira a moderada | Segunda linha | Sem aplicação |
| Atovaquona | Citocrómio b | Mutações no local de ligação da co-enzima Q | Ligeira a moderada | Alternativa de segunda linha | Alternativa de segunda linha |
| Dapsona-TMP | DHPS/DHFR | Mutações no gene DHPS | Ligeira a moderada | Alternativa de segunda linha | Alternativa de segunda linha |

Legenda: TMP (trimetoprim); SMZ (sulfametoxazol); DHPS (dihidropteroato sintetase); DHFR (dihidrofolato sintetase); tRNA (ácido ribonucleico de transferência).

pneumocistose. A gravidade da pneumonia obrigava ao recurso do suporte de ventilação mecânica, num número substancial de doentes, internados em unidades de cuidados intensivos. Nalguns centros, a taxa de mortalidade por esta patologia, nos doentes com suporte de ventilação mecânica, ultrapassava os 80%[2, 19, 20]. Na última década do século passado, grande parte da investigação efectuada na área da sida focou-se na problemática da pneumocistose, a infecção oportunista que mais atingia os seropositivos para VIH. Os resultados destes estudos permitiram melhorar os métodos de diagnóstico, de profilaxia e de tratamento.

Nos países industrializados, o uso generalizado da quimioprofilaxia recomendada para a pneumocistose, estabelecida no início dos anos 90 e, mais tarde, a TARVc, permitiram o decréscimo na incidência da pneumocistose. Nos últimos anos, verificaram-se progressos significativos no diagnóstico, na profilaxia e no tratamento da pneumocistose, em paralelo com a melhoria clara no tratamento e no acompanhamento dos doentes com sida. Esta evolução sinérgica teve como consequência a redução da incidência da pneumocistose nos infectados por VIH e o aumento da esperança média de vida dos doentes com esta pneumonia. No quadro 1, estão referidos os fármacos anti-*Pneumocystis* disponíveis, bem como algumas das características e recomendações para a sua utilização.

O primeiro grande impacto na redução da incidência da pneumocistose deu-se devido à introdução da profilaxia contra a pneumocistose, iniciada, ainda, no final da década de 80. As percentagens de casos de pneumocistose nos E.U.A., diminuíram de 53% em 1989, para 42% em 1992[2, 21]. Num estudo europeu, que englobou nove países, incluindo Portugal, verificou-se que o risco de pneumocistose, no momento do diagnóstico de sida, diminuiu de 38%, em 1988, para 31% em 1992[22]. Com a introdução da TARVc, em 1996, verificou-se uma redução clara das doenças oportunistas, do ponto de vista geral e, em particular, da pneumocistose. Nos E.U.A., em adultos, calcula-se que a frequência da pneumocistose tenha sofrido um decréscimo de 3,4% ao ano, entre 1992 e 1995, e de 21,5% ao ano, entre 1996 e 1998[23]. Na Europa, a incidência de pneumocistose decresceu de 4,9 casos por 100 pessoas/ano em Março de 1995, para 0,3 casos por 100 pessoas/ano em Março de 1998, observando-se, tal como nos E.U.A., alterações significativas na incidência desta infecção oportunista, após a introdução da TARVc[24, 25].

Contudo, a pneumocistose, permanece como um problema clínico importante, mantendo-se como uma das principais doenças oportunistas que afectam os infectados por VIH. Actualmente, uma percentagem dos casos de pneumocistose, ilustram as desigualdades no acesso aos cuidados de saúde nalgumas regiões do Mundo ou nalguns grupos populacionais, para os quais o diagnóstico da pneumocistose é feito numa fase já muito tardia da doença[2, 26]. Nos países industrializados, a pneumocistose representa, ainda, uma causa significativa de morbilidade e de mortalidade nos doentes com sida, ocorrendo predominantemente em doentes que não têm acesso ou que não recorrem a cuidados de saúde, a maioria, desconhecendo que está infectada por VIH e, também, em doentes que, apesar do acesso aos cuidados de saúde, não aderem aos programas de prevenção/acompanhamento da doença[2, 27].

A infecção por *P. jirovecii* não se encontra confinada aos países industrializados. Alguns estudos indicam que em países em desenvolvimento como o Quénia, República Democrática do Congo (antigo Zaire), África do Sul e México, são encontradas taxas elevadas de seroprevalência, em adultos, idênticas às observadas nos E.U.A. e na Europa, até aos anos 90 do século passado[28]. Em contraste com a melhoria significativa dos cuidados de saúde para os infectados por VIH, nos países industrializados, a sida continua como a mais devastadora epidemia noutras regiões do globo, mais especificamente nos países com baixo-médio rendimento. A *Joint Uniteds Nations Programme on HIV/AIDS*

(UNAIDS) estima que cerca de 35 milhões de pessoas estejam infectadas por VIH e que 90 a 95% destes infectados vivam em países de baixo-médio rendimento[29]. A dificuldade em implementar cuidados de saúde adequados, que comportem a TARVc e a profilaxia da pneumocistose, nestas regiões, é evidente. Associada à sida, a pneumocistose começa a ser conhecida como uma infecção frequente nestes países, estando subdiagnosticada e consequentemente subestimada[26, 29].

Os poucos estudos realizados na América Latina indicam que, apesar de se verificar grande heterogeneidade na prevalência da infecção por VIH e na disponibilidade da TARVc, a frequência de pneumocistose varia entre os 6% e os 55%. No Brasil, a prevalência da pneumocistose, nos doentes com sida, atinge os 55% e nos países da América Central, situa-se entre os 24 e 29%[30, 31]. Durante as duas primeiras décadas da epidemia VIH/sida, a pneumocistose raramente foi reportada na África sub-sariana onde, na realidade, a maioria dos doentes VIH/sida vivem (cerca de 25 milhões)[29]. Estudos recentes, realizados na África subsariana, revelam taxas de frequência de pneumocistose altas em adultos e em crianças, com taxas de mortalidade de cerca de 50%, contrariando os resultados de estudos anteriores que relatavam taxas de frequência mais baixas (entre 5 e 11%) de pneumocistose, em adultos seropositivos para VIH[2, 26, 30]. Os resultados de dois estudos realizados no Zimbabué e no Uganda mostraram frequências altas de pneumocistose de 33 e de 39%, respectivamente[32, 33]. Estudos anteriores podem, muito provavelmente, ter subestimado as prevalências da pneumocistose em África. A detecção de baixas frequências desta doença neste continente, pode ser devida a diversos factores que possam ter tido por consequência as baixas estimativas dos casos de pneumocistose, como os limitados recursos financeiros e técnicos para o diagnóstico e a carência de pessoal habilitado e experiente que permita o diagnóstico laboratorial de forma correcta. As taxas altas de tuberculose e de outras pneumonias bacterianas, que se verificam na população adulta africana infectada por VIH, resultam, grande parte das vezes, na morte destes doentes, mesmo antes deles atingirem um patamar de imunodeficiência (alto risco), no qual é comum a ocorrência de infecções oportunistas, como a pneumocistose[2, 26].

## / Diagnóstico da pneumocistose

Ao contrário do que acontece para a maioria dos microrganismos patogénicos, a inexistência de um processo sustentado, estável e reprodutível de cultura de *P. jirovecii* é uma importante limitação para várias áreas de estudo da pneumocistose[4, 6]. A tentativa de conseguir a propagação sustentada de *Pneumocystis*, fora do ambiente pulmonar do hospedeiro, tem sido extensivamente estudada, por variadas técnicas, mas sem sucesso, dificultando bastante o seu estudo. No entanto, a evolução e o aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico clássicos e a aplicação das novas técnicas, na área da biologia molecular, vieram permitir, não só a melhoria na identificação (sensibilidade e especificidade) de *P. jirovecii* em amostras clínicas, como, também, o estudo da heterogeneidade genética inter e intra-hospedeiro. Alguns indicadores clínicos têm vindo a ser associados com a evolução e desfecho dos casos de infecção por *P. jirovecii* [1, 2, 27]. No entanto, permanecem por esclarecer as razões pelas quais alguns doentes evoluem com um grau moderado de gravidade de pneumocistose, com resposta favorável à terapêutica anti-*Pneumocystis*, enquanto outros apresentam quadros graves de pneumocistose, que pode ser fatal, apesar da terapêutica. Estudos recentes sugerem que estas diferenças poderão estar relacionadas com determinados polimorfismos que ocorrem em *loci* específicos do microrganismo[34, 35]. As novas ferramentas moleculares possibilitam a identificação de diferentes subtipos de *P. jirovecii* e o reconhecimento de determinadas características moleculares, associadas ao perfil epidemiológico e a determinados parâmetros clínicos, tais como a distribuição geográfica, resistência potencial a fármacos, graus distintos de gravidade da doença e modos de transmissão[1, 34, 35]. Recentemente, foram desenvolvidas metodologias de genotipagem de alto rendimento, como a PCR-*multiplex*/polimerização de base única (MPCR/SBE, do inglês *single base extension*), que, quando associadas, possibilitam a identificação simultânea de vários *loci* polimórficos de *P. jirovecii*, potencialmente relacionados com parâmetros clínicos da infecção, tais como a patogenicidade ou a resistência a fármacos. No entanto, ainda não foi validada nenhuma técnica que permita o prognóstico da pneumocistose, com base na caracterização genética dos respectivos isolados[35].

Para o diagnóstico presuntivo da pneumocistose, são considerados diversos parâmetros clínicos, que no seu conjunto podem ser sugestivos da doença. A apresentação do quadro clínico, os testes de função pulmonar, a gasometria arterial em repouso e após exercício, os exames radiológicos e laboratoriais de rotina, são os elementos que permitem a orientação do diagnóstico presuntivo. O quadro clínico de um doente com pneumocistose inclui febre, tosse não produtiva e dispneia. A apresentação radiológica mais comum desta patologia traduz-se por um padrão de pneumonia intersticial bilateral, podendo no entanto variar em função do grau de imunossupressão, da presença de outras infecções concomitantes ou da utilização da pentamidina na profilaxia da pneumocistose. A gasometria arterial revela hipoxemia que se agrava com o exercício. Uma pressão parcial do oxigénio no sangue periférico ($PaO_2$) inferior a 65 mmHg, num doente com suspeita clínica e radiológica, é sugestiva de pneumocistose[1, 27]. Adicionalmente, a avaliação do estado imunitário do doente é um parâmetro importante na determinação do risco que este tem de adquirir a pneumocistose. Este risco aumenta consideravelmente quando a contagem de linfócitos do fenótipo $TCD4^+$, no sangue periférico, é inferior a 200 células/$mm^3$ [1, 4, 27].

O diagnóstico laboratorial e definitivo da pneumocistose baseia-se em métodos citoquímicos de coloração, imunofluorescência indirecta com anticorpos monoclonais (IFI/AcM) e técnicas

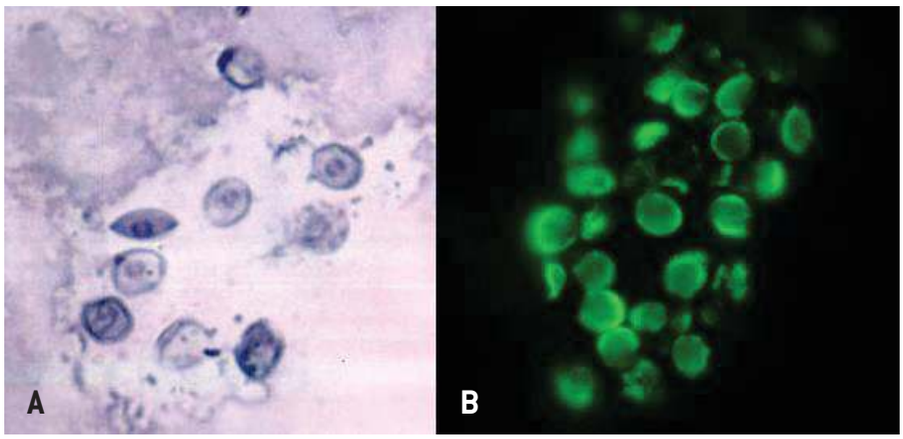



Figura 1. Quistos de *P. jirovecii* corados por duas técnicas de referência para o diagnóstico definitivo da pneumocistose em espécimes pulmonares. Fotografia (A): formas quísticas coradas pela técnica de metenamina prata e observadas por microscopia óptica (x1000) (original dos autores)]. Fotografia (B): formas quísticas coradas pela técnica de IFI/AcM e observadas por microscopia de fluorescência (x1000) (original dos autores).

moleculares, como a reacção de polimerização em cadeia (PCR), ou a PCR em tempo real (RT-qPCR). Na figura 1, podem observar-se quistos de *Pneumocystis*, corados por duas técnicas de referência e visualizados por microscopia. Amostras do tracto respiratório inferior, como o lavado broncoalveolar ou a expectoração induzida, são os indicados para o diagnóstico desta doença. Estas amostras biológicas são colhidas por técnicas invasivas e, por isso, não são fáceis de obter ou de repetir em doentes com pneumocistose, em particular nos doentes com insuficiência respiratória grave. Nos países considerados de baixo--médio rendimento, junta-se aos problemas acima enumerados, a dificuldade de implementar técnicas de diagnóstico laboratorial e métodos para obtenção de amostras pulmonares, pois ambos requerem pessoal especializado, equipamento dispendioso e estruturas que, na maioria dos casos, não fazem parte da realidade vivida no terreno[4, 26, 36].

A detecção rápida e eficaz do agente causal, com recurso a métodos pouco onerosos e a amostras biológicas obtidas de forma minimamente invasiva, como o sangue, torna-se premente. Diversos marcadores serológicos têm sido estudados e a sua importância discutida em termos de aplicação ao diagnóstico da pneumocistose. Moléculas do próprio microrganismo, como o beta-d-glucano (BG), abundante na parede dos quistos de *Pneumocystis* e as glicoproteínas de superfície *MSG* (do inglês, *Major Surface Glycoproteins*), características da superfície do microrganismo, ou moléculas do hospedeiro, como a lactato desidrogenase (LDH), enzima citoplasmática libertada para o meio intercelular após destruição da membrana celular devida a lesão do tecido pulmonar e o antigénio *Krebs von den Lungen*-6 (KL-6), glicoproteína membranar expressa nos pneumócitos tipo II, cujos níveis são elevados no contexto de lesão pulmonar aguda, são potenciais candidatos para serem utilizados como biomarcadores no âmbito do diagnóstico serológico da pneumocistose. Moléculas específicas, que apresentam níveis distintos de concentração serológica durante a infecção por *P. jirovecii*, podem, por hipótese, estar em circulação no sangue dos doentes, sendo possível a sua detecção e mensuração por técnicas serológicas sensíveis e específicas de imunodetecção ou de cinética enzimática. De entre estes candidatos, o BG surge como o biomarcador mais promissor e com o maior potencial de investigação. Diversos estudos revelaram boa correlação entre os níveis de BG no soro e a gravidade da doença, mostrando também capacidade para distinguir entre infecção por *P. jirovecii* e outras infecções fúngicas, frequentes em doentes imunocomprometidos[4, 36, 37]. Apesar de ainda não haver nenhuma técnica serológica validada para o diagnóstico da pneumocistose, os resultados dos diversos estudos apontam para que biomarcadores, como o BG, possam ser utilizados como alternativa, não só no diagnóstico da primo-infecção, como no rastreio da pneumocistose, nos imunocomprometidos, com e sem infecção por VIH[36, 37]. Estes ou outros biomarcadores, cujos níveis possam ser medidos no soro, poderão no futuro ser utilizados, como rotina para o diagnóstico não invasivo da pneumocistose.

## / Patrocínios

Fundação para a Ciência e a Tecnologia (PTDC/SAU-MIC/116716/2010)

Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM)

## / Bibliografia

1. Barry SM, Johnson MA. "*Pneumocystis carinii* pneumonia: a review of current issues in diagnosis and management". *HIV Med.* 2001;2:123-132.

2. Morris A, Lundgren JD, Masur H, *et al.* "Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia". *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1713-1720.

3. Matos O, Costa MC, Correia I, *et al.* "*Pneumocystis jiroveci* infection in immunocompetent patients with pulmonary disorders, in Portugal". *Acta Med Port.* 2006;19:121-126.

4. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. "*Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment". *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:683-701.

5. Redhead SA, Cushion MT, Frenkel JK, Stringer JR. "*Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: nomenclature and typifications". *J Eukaryot Microbiol.* 2006;53:2-11.

6. Aliouat-Denis CM, Chabe M, Demanche C, *et al.* "*Pneumocystis* species, co-evolution and pathogenic power". *Infect Genet Evol.* 2008;8:708-726.

7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), World Health Organization (WHO). 2013. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2012.* (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/235440/e96953.pdf)

8. Chagas C. "Nova tripanozomiaza humana". *Mem Inst Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).* 1909;1:159-218.

9. Carini A. "Formas des eschizogonia do *Trypanosoma lewisi*". *Soc Med Cir São Paulo.* 1910;38:8.

10. Delanoë P, Delanoë M. "Sur les rapports des kystes de Carini du poumon des rats avec le *trypanosoma Lewisii*". *C R Acad Sci (Paris).* 1912;155:658-660.

11. Vavra J, Kucera K. "*Pneumocystis carinii delanoe*, its ultrastructure and ultrastructural affinities". *J Protozool.* 1970;17:463-483.

12. Van der Meer G, Brug SL. "Infection par *Pneumocystis* chez l'homme et chez les animaux". *Ann Soc Belg Med Trop.* 1942 ;22:301-307.

13. Gajdusek DC. "*Pneumocystis carinii* as the cause of human disease: historical perspective and magnitude of the problem: introductory remarks". *Natl Cancer Inst Monogr.* 1976;43:1-11.

14. Vanek J. "Atypicka (interstitiálni) pneumonie detí vyvolaná *Pneumocystis carinii* (atypical interstitial pneumonia of infants produced by *Pneumocystis carinii*)". *Casop lék cesk.* 1951;90:1121–4.

15. Jírovec O. "*Pneumocystis carinii* puvodce t. zv intertitialnich plasmocelularnich pneumonii kojencw (Pneumocystis carinii, the cause of interstitial plasmacellular pneumonia in neonates)". *Csl Hyg epid mikrob.* 1952;1:141.

16. Frenkel JK. "*Pneumocystis* pneumonia, an immunodeficiency-dependent disease (IDD): a critical historical overview". *J Eukaryot Microbiol.* 1999;46:89S-92S.

17. Hughes WT, McNabb PC, Makres TD, Feldman S. "Efficacy of trimethoprim and sulfamethoxazole in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis". *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;5:289-293.

18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "*Pneumocystis* Pneumonia --- Los Angeles". *Morbidity and Mortality Weekly Reports (MMWR).* 1981;30(21):1-3.

19. Wachter RM, Luce JM, Turner J, Volberding P, Hopewell PC. "Intensive care of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Outcome and changing patterns of utilization". *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:891-896.

20. Dohn MN, Baughman RP, Vigdorth EM, Frame DL. "Equal survival rates for first, second, and third episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome". *Arch Intern Med.* 1992;152:2465-2470.

21. Fischl MA, Dickinson GM, La VL. "Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS". *JAMA.* 1988;259:1185-1189.

22. Delmas MC, Schwoebel V, Heisterkamp SH, *et al.* "Recent trends in *Pneumocystis carinii* pneumonia as AIDS-defining disease in nine European countries. Coordinators for AIDS Surveillance". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;9:74-80.

23. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, *et al.* "Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy". *Clin Infect Dis.* 2000;30 Suppl 1:S5-14.

24. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, *et al.* "Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group". *Lancet.* 1999;353:1293–8.

25. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, *et al.* AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study". *Lancet.* 2000;356:291-296.

26. Matos O. "*Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Africa: impact and implications of highly sensitive diagnostic technologies". *N Am J Med Sci.* 2012;4:486-487.

27. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, *et al.* "Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006". *Clin Infect Dis.* 2008;46:625-633.

28. Smulian AG, Sullivan DW, Linke MJ, *et al.* "Geographic variation in the humoral response to *Pneumocystis carinii*". *J Infect Dis.* 1993;167:1243-1247.

29. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. UNAIDS / JC2502/1/E.

(http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf)

30. de Armas Rodríguez Y, Wissmann G, Müller AL, *et al.* "*Pneumocystis jirovecii* pneumonia in developing countries". *Parasite.* 2011;18(3):219-28.

31. Calderón EJ, de Armas Y, Panizo MM, Wissmann G. "*Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Latin America. A public health problem?" *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(6):565-70.

32. Malin AS, Gwanzura LK, Klein S. *et al.* "*Pneumocystis carinii* pneumonia in Zimbabwe". *Lancet.* 1995;346:1258-1261.

33. Worodria W, Okot-Nwang M, Yoo SD, Aisu T. "Causes of lower respiratory infection in HIV-infected Ugandan adults who are sputum AFB smear-negative". *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:117-123.

34. Armstrong W, Meshnick S, Kazanjian P. "*Pneumocystis carinii* mutations associated with sulfa and sulfone prophylaxis failures in immunocompromised patients". *Microbes Infect.* 2000;2:61-67.

35. Esteves F, Gaspar J, de Sousa B, *et al.* "*Pneumocystis jirovecii* multilocus genotyping in pooled DNA samples: A new approach for epidemiological and clinical studies". *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E177-E184.

36. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, *et al.* "Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia". *Chest.* 2007;131(4):1173-80.

37. de Boer MG, Gelinck LB, van Zelst BD, *et al.* "β-D-glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study". *J Infect.* 2011;62(1):93-100.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

# Diagnóstico acidental de Schistosomose por biópsia hepática

# *Accidental diagnosis of Schistosomiasis by liver biopsy*

/ A.S. Santos[1] / J. Silva[2] / M.H. Gomes[3] / A. Sarmento[4]

[1]Interna Complementar de Doenças Infecciosas
[2]Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica
[3]Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas,
[4]Director de Serviço de Doenças Infecciosas

Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Correspondência:
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319 Porto – Portugal
Telef.: 910585674
Email: asfaustino@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

*Artigo recebido em*
10/09/2013
*Artigo aceite para publicação em*
28/11/2013

## / Resumo

**A infecção por *Schistosoma* spp ocorre preferencialmente em residentes em áreas endémicas. Apresentamos dois doentes nos quais foi estabelecido o diagnóstico acidental de Schistosomose por biópsia hepática que foi realizada para estadiamento da doença de base, pois ambos os doentes apresentavam co-infecção pelo vírus de hepatite. Os dois doentes tinham residido em Moçambique. Embora os exames parasitológicos de fezes tenham sido negativos, o diagnóstico foi confirmado por testes serológicos. Estavam assintomáticos e foi feito tratamento com praziquantel.**

**Palavras-chave:** Schistosomose, biópsia hepática, hepatite.

## / Abstract

*Infection by Schistosoma spp occurs mainly in residents in endemic areas. The authors present two patients in whom accidental diagnosis of Schistosomiasis was established by liver biopsy, performed to stage the underlying liver disease, since both patients were coinfected with hepatitis viruses. Both patients had lived in Mozambique. The parasitological stool analysis was negative but the diagnosis was confirmed by serological tests. They were asymptomatic and treatment with praziquantel was done.*

***Key Words:*** *Schistosomiasis, liver biopsy, hepatitis.*

## / Introdução

Globalmente estima-se que 200 milhões de pessoas estão infectados com *Schistosoma spp*, no entanto, cerca de 40% não apresentam sintomas. Apesar da maioria dos casos ocorrer em residentes em áreas endémicas está documentado que mesmo breve exposição a água contaminada com larvas pode estabelecer a infecção.

O diagnóstico desta parasitose é feito por serologia. A pesquisa de ovos nas fezes ou na urina tem baixa sensibilidade. O tratamento está indicado para todos os doentes com Schistosomose, mesmo que assintomáticos, e o fármaco de eleição é o praziquantel.

## / Casos clínicos:

1- Doente do sexo masculino, 40 anos de idade, com infecção VIH/Hepatite C conhecida há dez anos, risco toxicodependência endovenosa, sem terapêutica anti-retrovírica. A contagem de linfócitos T CD4+ era de 754 células/mm³, PCR VIH: 395 cópias/mm³. Tinha marcadores de cura para Hepatite B. Viveu em Moçambique até aos 14 anos de idade em área de campos de arroz. Foi submetido a biópsia hepática para estudo histológico pré-tratamento para HC, genótipo 3a e, o exame histológico revelou infiltrado inflamatório mononucleado portal de intensidade moderada, fibrose portal de intensidade ligeira sem septação fibrosa do parênquima e identificou, num espaço porta, uma estrutura parasitária isolada. A reacção de hemaglutinação para Schistosomose foi positiva com título de 1/512 (*cut-off* considerado positivo para valores de diluição de 1/160). As restantes serologias para Fascíolose, Hidatidose e Leishmaniose foram negativas. Fez colheita de fezes para exame parasitológico, três amostras com repetição três meses depois, com resultado negativo. O hemograma era normal. A ecografia abdominal mostrava fígado com estrutura grosseira e duas formações ganglionares no retroperitoneu.

2- Doente do sexo masculino, 21 anos, Moçambicano a estudar em Portugal há cerca de 15 meses. Seguido em Consulta por hepatite B diagnosticada um ano antes sendo o risco de aquisição da infecção não esclarecido. Por sintomas abdominais inespecíficos referidos na primeira consulta fez colheita de três amostras de fezes para exame parasitológico que foram negativos. Realizou biópsia para estadiamento da doença hepática que mostrou infiltrado inflamatório portal de predomínio mononuclear de intensidade ligeira a moderada, fibrose portal de intensidade moderada sem septação fibrosa do parênquima e ainda a presença de granuloma rico em eosinófilos em relação com estrutura tipo ovo de parasita com espiculação latero-terminal (figura 1).

Analiticamente, para além de valores flutuantes das transaminases foi constatada eosinofilia de 15%. A serologia para *Schistosoma* por técnica imunoenzimática qualitativa (EIA) foi reactiva com título de 2,8 (reactivo se ≥1,1). Novos exames parasitológicos de fezes em três amostras foram negativos. A ecografia abdominal mostrou focos hiperecogénicos perimilimétricos no lobo hepático direito, de provável natureza residual e esplenomegalia homogénea.

Ambos os doentes fizeram tratamento com praziquantel 1500 mg em toma única mantendo-se assintomáticos.

## / Discussão

São reportadas interacções significativas entre Schistosomose e hepatite B ou C com atingimento hepático mais severo e pior prognóstico[1,2] uma vez que a infecção por *Schistosoma* parece mediar alterações da resposta imune celular provocada pelos antigénios dos vírus das hepatites[3]. Nos doentes descritos este aspecto não foi verificado uma vez que, pelo menos num dos doentes, a Schistosomose tinha 25 anos de evolução e ambas as biópsias hepáticas não tinham alterações anatomo-patológicas importantes.

A eosinofilia, que é habitual nesta parasitose, não estava presente no doente co-infectado pelo VIH o que pode ser justificado

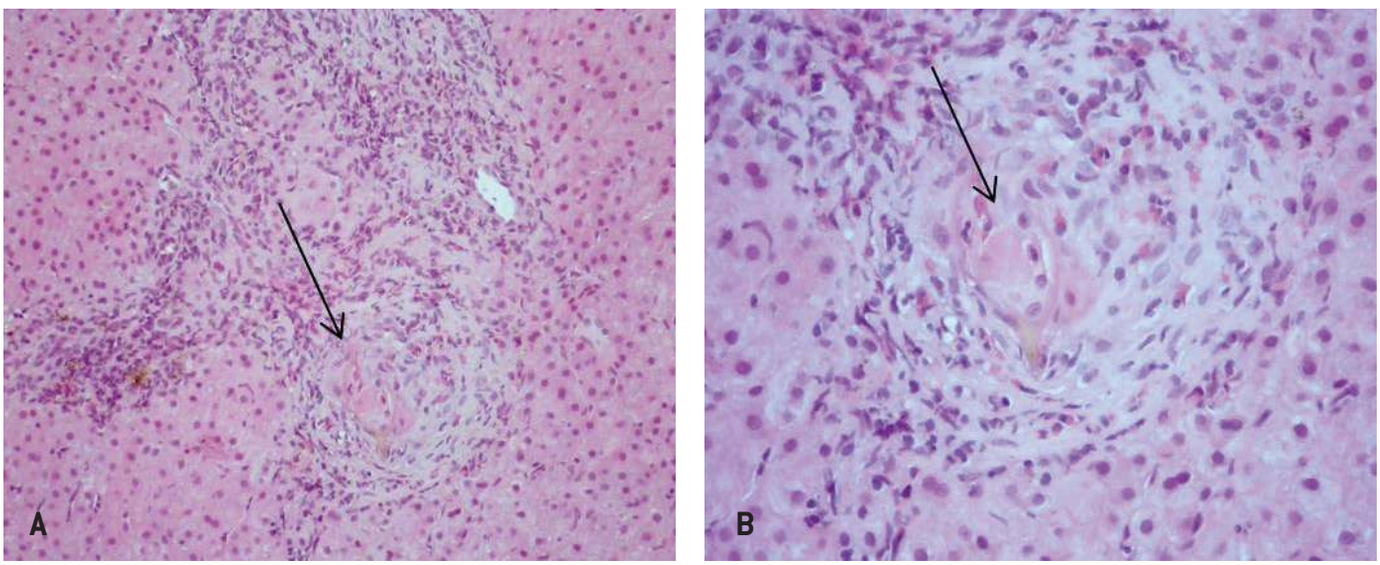



**Figura 1:** biópsia hepática, coloração hematoxilina-eosina. Infiltrado inflamatório portal e granuloma com infiltrado rico em eosinófilos a envolver estrutura tipo ovo de parasita com espiculação latero-terminal (seta); (A) ampliação 200 x; (B) ampliação 400 x.

pela disfunção da imunidade celular nestes pacientes e por alterações nas funções eosinofilicas normais. Apesar deste doente não apresentar uma imunodepressão severa, a infecção pelo VIH nos doentes parasitados por *Schistosoma* pode interferir na capacidade de desenvolver eosinofilia pela alteração na produção de outros factores envolvidos neste processo tal como a Interleucina 5 ou a expressão aumentada de Mac-1. Estas alterações sugerem um mecanismo pelo qual a imunidade ao parasita poderá estar comprometida parecendo haver, também, uma maior susceptibilidade à reinfecção pelo parasita nos doentes com infecção pelo VIH[4]. O diagnóstico foi confirmado por testes serológicos após achado acidental de estrutura parasitária na biópsia hepática. Em ambos os doentes os exames parasitológicos das fezes foram negativos.

Apesar de ser uma entidade clínica que pode ser responsável por morbilidade importante uma percentagem significativa de doentes não apresenta sintomas da infecção[5].

O tratamento é simples e eficaz.

Não sendo uma doença contraída em território Português este diagnóstico deve ser considerado nos doentes que regressem de áreas endémicas e que apresentem eosinofilia ou alterações hepáticas. A serologia é um exame de fácil execução, sensível, e que permite o diagnóstico.

Nos casos apresentados este diagnóstico não foi efectuado antes da biópsia por não ter sido suspeitado, dado as alterações hepáticas se enquadrarem na clínica de hepatite crónica em estudo.

## / Bibliografia


1. Silva S, Walsh J, Brown M. Symptomatic Schistosoma mansoni infection as an immune restoration phenomenon in a patient receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:303.

2. Mohamed MK, Bakr I, El-Hoseiny M, Arafa N, Hassan A, Ismail S, et al. HCV-related morbidity in a rural community of Egypt. *J Med Virol.* 2006; 78:1185.

3. Strickland GT. Liver disease in Egypt: hepatitis C superseded Schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological factors. *Hepatology.* 2006; 43:915.

4. Joseph S, Jones FM, Laidlaw ME, Mohamedg, Mawa PA, Namujji PB, et al. Impairment of the Schistosoma mansoni-specific immune responses elicited by treatment with praziquantel in Ugandans with HIV-1 coinfection. *J Infect Dis.* 2004; 190:613.

5. King CH, Dickman K, Tisch DJ. Reassessment of the cost of chronic helmintic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic Schistosomiasis. *Lancet.* 2005; 365:1561.

RPDI
Janeiro > Abril 2014 / Vol. 10 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

# Colecistite acalculosa aguda por *Salmonella enteritidis* numa criança com gripe A (H1N1)v

# *Acute acalculous cholecystitis due to Salmonella enteritidis in a child with influenza A (H1N1)v*

/ **Joana Regala** / **Catarina Gouveia** / **Maria João Brito**

Unidade de Infeciologia, Departamento de Pediatria Médica,
Hospital Dona Estefânia – Centro Hospitalar Lisboa Central - EPE, Lisboa

Correspondência:
**Joana Regala**
Departamento de Pediatria Médica
Hospital Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa
Telef.: 213 126 600
Fax: 213126667
email: joanaregala@gmail.com

*Artigo recebido em*
23/09/2013
*Artigo aceite para publicação em*
23/10/2013

## / Resumo

**Introdução:** A colecistite aguda acalculosa é uma entidade pouco frequente na idade pediátrica e uma complicação rara da enterocolite por salmonelas não tifóides. A co-infeção com o vírus influenza A (H1N1)v nunca foi previamente descrita.

**Caso Clínico:** Rapaz de 10 anos de idade, previamente saudável, com febre elevada, cefaleias, mialgias, vómitos e diarreia. A RT-PCR para vírus influenza A, subtipo H1N1v foi positiva no exsudado nasofaríngeo mas não foi prescrito oseltamivir. Ao quinto dia de doença por persistência do quadro clínico com agravamento da sintomatologia gastrointestinal recorreu à urgência. Foi internado com sinais de desidratação grave, insuficiência pré-renal aguda e oligúria, tendo-se procedido a analgesia, antipiréticos e hidratação endovenosa. Foi isolada *Salmonella enteritidis* nas coproculturas. Ao 9.º dia de doença houve agravamento da dor abdominal associando-se sinal de *Murphy*. A ecografia abdominal revelou sinais de colecistite aguda e adenopatia a comprimir o infundíbulo da vesícula biliar, tendo-se iniciado antibioterapia. Os sintomas persistiram durante cinco dias, verificando-se posterior evolução clínica favorável.

Discussão: A etiologia da colecistite acalculosa foi provavelmente multifatorial para a qual contribuíram a febre, a desidratação, os analgésicos, o jejum prolongado e a infeção por salmonela, cujo ciclo envolve a via biliar. A compressão pelos gânglios hipertrofiados na sequência de infeção por H1N1v foi provavelmente um fator adicional, sendo questionável se a terapêutica prévia com oseltamivir teria modificado o prognóstico.

**Palavras-chave:** colecistite aguda acalculosa; *Salmonella enteritidis*; influenza A (H1N1)v.

## */Abstract*

***Introduction:*** *Acute acalculous cholecystitis is uncommon in the pediatric age and constitutes a rare complication of non-typhoidal salmonella enterocolitis. Dual infection with influenza A (H1N1)v has not been previously described.*

***Case Report:*** *A previously healthy 10 years old boy had a flu syndrome characterized by high fever, headache, myalgia, vomiting and diarrhea, with RT-PCR*

*(H1N1)v positive but oseltamivir was not done. Five days later was admitted for persisting symptoms, vomiting and diarrhea, with severe dehydratation, acute pre-renal failure and oliguria. He was treated with analgesics, antipyretics and intravenous hydration. Stool culture yielded Salmonella enteritidis. On 9th day of disease he got worsened with tender upper abdomen and Murphy's sign. Abdominal ultrasound disclosed signs of acute cholecystitis with adenopathy compressing neck gallbladder. Antibiotics were started. Symptoms persisted for 5 days with subsequent clinical improvement.*
*Discussion: Pathophysiology was probably multifactorial resulting from fever, dehydration, analgesics, prolonged fasting and infection by salmonella, whose cycle involves the biliary tract. Compression by hyperplastic lymph node, in the scope of (H1N1)v infection, was a probable additional factor. It is questionable whether treatment with oseltamivir would have affected the prognosis.*

***Kee-words:*** *acute acalculous cholecystitis; Salmonella enteritidis; influenza A (H1N1)v.*

## / Introdução

A colecistite acalculosa aguda (CAA) é uma doença inflamatória da vesícula biliar, sem evidência de litíase, raramente diagnosticada na idade pediátrica [1,2]. Constitui cerca de 30-50% dos casos pediátricos de colecistite aguda (versus 5-17% dos casos de colecistite aguda na idade adulta) [3, 4, 5, 6, 7], com um pico de incidência aos 4-6 anos [8].

Surge geralmente em doentes instáveis, associados a múltiplos fatores de risco, nomeadamente queimadura, trauma major, pós-operatório, vasculites, doenças hemato-oncológicas, imunossupressão, causas metabólicas, fármacos (opiáceos), hipotensão, doenças cardíacas, ventilação mecânica, insuficiência renal em estadio terminal, nutrição parentérica total, fatores locais (hemobilia, quisto do colédoco, estenose da ampola de *Vatter) e infeções sistémicas [9]. Os agentes bacterianos mais frequentemente implicados são Streptococcus spp, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii e bactérias Gram negativas tais como Salmonella typhi, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Escherichia coli. Infeções protozoárias (Plasmodium, Cryptosporidium) podem também estar associadas a esta entidade [4, 10]. A colecistite aguda por infeção viral é extremamente rara, estando descritos alguns casos no contexto de infeção pelo vírus de Epstein Barr, citomegalovirus e de hepatite A [4].*

Descreve-se o caso clínico de CAA numa criança com infeção por *Salmonella enteritidis* e síndrome gripal por influenza A (H1N1)v. A coinfeção/sobreinfeção por *Salmonella enteritidis* no contexto de gripe por (H1N1)v que seja do nosso conhecimento não foi previamente descrita.

## / Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 10 anos de idade, previamente saudável, que inicia febre, cefaleias, mialgias e dor abdominal. A pesquisa do vírus influenza A do subtipo H1N1 no exsudado nasofaríngeo, por técnica de deteção de amplificação de DNA foi positiva. Dado não apresentar fatores de risco não foi prescrito oseltamivir.

No 4.º dia de doença associou-se vómitos e diarreia profusa aquosa, sem sangue ou muco pelo que no dia seguinte, por persistência dos sintomas, recorreu ao serviço de urgência. Na admissão apresentava sinais de desidratação grave, insuficiência pré-renal aguda e oligúria. Analiticamente apresentava leucócitos: 9480/µL; neutrófilos: 8040/µL, 84,%; linfopenia: 810/µL; proteína C reativa: 32,14 mg/dL, creatinina 2 mg/dL, ureia 74 mg/dL, sódio 136 mmol/L; potássio 3,1 mmol/L; cloro 102 mmol/L e alcalose respiratória não compensada (pH 7,52; pCO2 21,4; HCO3- 17,2 mmol/L, BE – 5,6 mmol/L; anion gap 19,6 mmol/L). Referia ingestão de ovos dois dias antes do internamento. Procedeu-se a hidratação endovenosa e medicou-se com analgésicos e antipiréticos (paracetamol e dipirona), com melhoria da febre e descida da proteína C reativa (8 mg/dL ao 7.º dia), no entanto com manutenção de diarreia e vómitos e intolerância alimentar significativa.

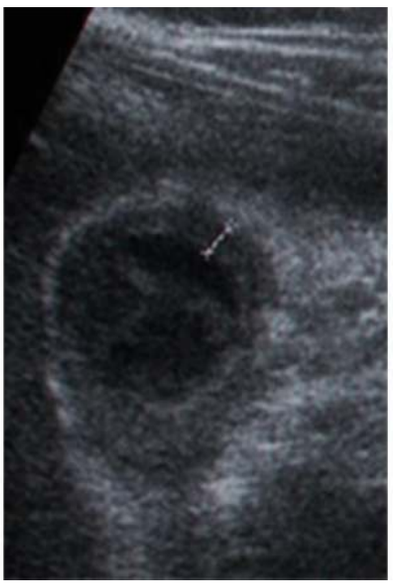
As hemoculturas foram negativas mas identificou-se *Salmonella enteritidis* nas coproculturas. Foi feita a notificação de declaração de doença obrigatória.

Ao 8.º dia de doença houve novo agravamento da febre (39ºC, de 6/6h) e reaparecimento de dor abdominal. Ao exame objetivo apresentava ar tóxico, taquicardia, polipneia e dor à palpação profunda do hipocôndrio direito, com sinal *Murphy*. Sem hepatomegalia, icterícia ou rash cutâneo. Analiticamente verificou-se leucocitose (13700/µL) com neutrofilia (73,6%), elevação da proteína C reativa (24,7 mg/dL), hiponatrémia (131 mmol/L) e ligeira elevação da fosfatase alcalina (120 U/L) com transaminases, bilirrubina total e albuminemia sem alterações. A ecografia abdominal revelou vesícula biliar distendida, com paredes moderadamente espessadas e adenopatia em relação com o infundíbulo da vesícula biliar, condicionando compressão mecânica, sem obstrução (fig.1).

Iniciou cefotaxima, gentamicina e metronidazol que manteve durante 10 dias. Após cinco dias de antibioterapia observou-se melhoria dos vómitos e da dor abdominal. Teve alta ao 13.º dia de internamento clinicamente assintomático.



1A



1B



1C

Fig.1 – Ecografia da vesícula biliar evidenciando colecistite acalculosa aguda.

1A – Vesícula biliar marcadamente distendida (eixo longitudinal: 9 cm), com moderada quantidade de lama biliar no seu interior, sem definição de cálculos.

1B – Espessamento parietal circunferencial da vesícula com cerca de 3-4 mm.

1C – Adenopatia infundibular associada a sinais de pericolecistite.

## / Discussão

A causa mais comum de CAA na faixa etária pediátrica é a colecistite entérica. Apesar de rara nos adultos, em crianças tem sido descrita no decurso de febre tifoide ou de infeção por salmonelas não tifoides, incluindo *Salmonella enteritidis, com incidência crescente nas últimas décadas* [6, 10, 11, 12, 13].

*A fisiopatologia da CAA no contexto de infeção por salmonela não está completamente compreendida. Geralmente ocorre em doentes em estado crítico, provavelmente por estase biliar e isquémia.* A inflamação da vesícula mediada por endotoxina tem sido um dos mecanismos propostos. Estudos em modelos animais revelam que a endotoxémia leva a um insulto isquémico agudo da vesícula biliar, com deposição de fibrina, hemorragia e perda de mucosa e diminuição da contratilidade da vesícula aos estímulos hormonais e nervosos [14]. Assim, estes mediadores levam a estase biliar, aumento da viscosidade da bílis, formação de lama biliar e lesão da mucosa da vesícula biliar [13]. Por seu turno, a inflamação da vesícula biliar leva ao aumento da síntese de prostaglandina E2 que diminui a capacidade absortiva da mucosa e promove a secreção de muco, com consequente distensão da vesícula biliar, propiciando um meio de cultura adequado para o crescimento bacteriano [15, 16]. Outros fatores que contribuem para a estase biliar são a febre, a desidratação e o jejum prolongado. A febre e

a desidratação secundária, aos vómitos e à diarreia aumentam a concentração da bílis, levando a inflamação da mucosa da vesícula biliar e aumento da viscosidade biliar [17]. Para além da obstrução do canal cístico funcional e secundária ao aumento da viscosidade da bílis pode ocorrer compressão extrínseca da vesícula biliar por gânglios linfáticos hiperplásicos [18,19].

Em alguns casos de colecistite aguda em contexto de infeção por bactérias Gram negativas, incluindo *Salmonella enteridis*, documenta-se o isolamento do agente no exame cultural da bílis [13, 20, 21], no entanto, desconhece-se se a infeção direta da vesícula biliar desempenha um papel primário na fisiopatologia da colecistite ou se as bactérias são meras colonizadoras [22]. Dentro das complicações intra-abdominais da infeção por *Salmonella enteritidis*, a CAA é rara e nalguns casos pode ocorrer semanas após o quadro de diarreia [10]. A infeção da vesícula biliar por salmonela pode ocorrer pelas vias hematogénica, linfática ou biliar [6, 8].

Neste caso, a etiologia da CAA foi provavelmente multifatorial para a qual contribuiu a febre elevada, a desidratação em contexto de febre, vómitos e diarreia profusa, o jejum durante o período de intolerância oral, a infeção por *Salmonella enteritidis* e *a ação mecânica da compressão do infundíbulo da vesícula biliar por gânglios hiperplásicos no contexto da infeção por vírus H1N1v.*

A constelação de sintomas iniciais deveu-se provavelmente à infeção por H1N1v, manifestando-se como síndrome gripal na ausência de sintomas respiratórios. A sintomatologia gastrointestinal nas infeções por influenza A e B é mais frequente na criança que no adulto, incluído dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia [23]. Na infeção por influenza A/H1N1v, a sintomatologia gastrointestinal varia entre 36% e 47% em algumas séries [24, 25]. Documenta-se a presença de RNA viral nas fezes de crianças com síndrome gripal e diarreia [23, 26]. O atingimento gastrointestinal parece estar relacionado com a alta taxa de replicação do vírus [27]. A hiperplasia de gânglios linfáticos intra-abdominais como complicação gastrointestinal de infeção isolada por H1N1v está também documentada [28]. Assim neste caso, a sintomatologia gastrointestinal, bem como a hipertrofia dos gânglios no território biliar, poderá ser explicada não só pela infeção a *Salmonella enteritidis* como também pela infeção por H1N1v.

Sabe-se que a infeção por H1N1v aumenta a suscetibilidade a sobreinfeção bacteriana, por suprimir a função fagocitária de neutrófilos e macrófagos [29], estando bem documentado o aumento do risco de infeções respiratórias por *Streptococcus pneumoniae* e por *Staphylococcus aureus* [24,30], mas nunca foi documentado previamente a sobre-infeção por *Salmonella*.

Apesar da febre persistente, diarreia profusa e vómitos, com intolerância oral, desidratação e insuficiência pré-renal, dado tratar-se de uma criança previamente saudável e tempo de evolução da sintomatologia superior a 48 horas, optou-se por não se medicar com oseltamivir sendo questionável se esta terapêutica poderia ter modificado a evolução clínica.

O quadro da CAA teve início 10 dias após a ingestão de ovos, com dor no quadrante superior direito do abdómen e agravamento da febre, que se sobrepôs aos sintomas de gastroenterite já instalados. A maioria dos casos descritos de CAA no contexto de salmonelose são por *Salmonella typhi*, uma a duas semanas após o início da gastroenterite, podendo também ocorrer na fase de convalescença [10]. A clínica da CAA depende do estado clínico do doente na altura do início dos sintomas. Os mais frequentes são febre, dor abdominal no quadrante superior direito e vómitos e o índice de suspeita deve ser elevado. Outros sintomas incluem icterícia (38%) e massa no quadrante superior direito (23%) [2]. Laboratorialmente os achados mais frequentes são leucocitose (76%) e parâmetros de colestase (62%) [2].

O nosso doente apresentava clínica compatível com colecistite aguda, sem parâmetros laboratoriais de colestase. Foi tratado com hidratação endovenosa e antibioterapia tripla, com boa evolução clínica, sem necessidade de intervenção cirúrgica. Em pediatria o tratamento da CAA é habitualmente médico, sobretudo no contexto de infeção por *Salmonella spp*, exceto nos casos complicados com perfuração ou gangrena [6, 8, 10]. Estão também descritos casos de infeção por *Salmonella enteritidis* em adultos tratados de forma conservadora com boa evolução clínica [6].

## / Bibliografia


1– Hawkins PE, Graham FB, Holliday P. Gallbladder disease in children. *Am J Surg.* 1966; 111: 741-744.

2- Tsakayannis DE, Kozakewich HP, Lillehei CW. Acalculous cholecystitis in children. J *Pediatr Surg.* 1996; 31:127-131.

3 – Glenn F. Acute acalculous cholecystitis. *Ann Surg.* 1970; 189: 458-465,

4- Gora-Gebka M, Liberek A, Bako W, Szarszewski A, Kamińska B, Korzon M. Acute acalculous cholecystitis of viral etiology - a rare condition in children?. *J Pediatr Surg.* 2008;43:25-7.

5- Kalliafas S, Ziegler DW, Flancbaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg.* 1998; 64: 471-475

6- Ruiz-Rebollo ML, Sánchez-Antolín G, García-Pajares F, Vallecillo-Sande MA, Fernández-Orcajo P, Velicia-Llames R et al. Acalculous cholecystitis due to Salmonella enteritidis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(41): 6408-6409

7- Ryu JK, Ryu KH, Kim KH. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 166-169

8- Thambidorai CR, Shyamala J, Sarala R, Vatsala RB, Tamizhisai S. Acute acalculous cholecystitis associated with enteric fever in children. *Pediatr Infect Dis.* 1995;14:812-3.

9– Afdhal NH. Acalculous cholecystitis. [Literature review current through: May 2013] www.uptodate.com.

10– Khan FY, Elouzi EB, Asif M. Acute acalculous cholecystitis complicating typhoid fever in an adult patient: A case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:203-206.

11- Inian G, Kanagalakshmi V, Kuruvilla PJ. Acute acalculous cholecystitis: a rare complication of typhoid fever. *Singapore Med J.* 2006;47:327-8.

12- Ochoa J, Ricarte E, Carrasco M, Simón MA, Cabello J, Yangüela JM. Complications of acute gastroenteritis caused by Salmonella no typhi. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1989;75:262-6.

13– Fernández RR, Moreno SD, Martínez FR, Medina AJ, Ferrero CA. Enterocolitis caused by Salmonella enteritidis complicated by acute cholecystitis without lithiasis. Rev Esp Enferm Apar Dig. 1988;74:477-9

14– Cullen JJ, Maes EB, Aggrawal S, Conklin JL, Ephgrave KS, Mitros FA. Effect of Endotoxin on Opossum Gallbladder Motility: A Model of Acalculous Cholecystitis. *Ann Surg.* 2000;232: 202–207.

15- Myers SI, Bartula L. Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I2 and prostaglandin E2 synthesis. *Hepatology.* 1992; 16:1176.

16– Beheshti M, Sadeghpour F. Acute Cholecystitis in Children, report of three cases. *Shiraz E-Medical Journal.* 2007; 8.

17- Roca M, Sellier N, Kalifa G, Bennet J. Acute acalculous cholecystitis in salmonella infection. *Pediatr Radiol.* 1988;18: 421-423.

18– Winkler AP, Gleich S. Acute acalculous cholecystitis caused by Salmonella typhi in an 11-year-old. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:125-8.

19– Rankin W. Acute distention of the gall bladder in childhood. *Arch Dis Child.* 1995; 30:60-61.

20- Capoor MR, Nair D, Rajni, Khanna G, Krishna SV, Chintamani MS, Aggarwal P. Microflora of bile aspirates in patients with acute cholecystitis with or without cholelithiasis: a tropical experience. Braz. J. *Infect. Dis.* 2008;12:222–225.

21– Sese TJ, Morlans MG, Capdevila CA, Valls CX, Herrero RA. Acute alithiasic cholecystitis caused by infectious gastroenteritis. *Med Clin 1985*; 84: 672.

22- Gonzalez-Escobedo G, Marshall JM, Gun JS. Chronic and acute infection of the gall bladder by Salmonella Typhi: understanding the carrier state. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9: 9–14.

23– Dilantika C, Sedyaningsih ER, Kasper MR, Agtini M, Listiyaningsih E. Influenza virus infection among pediatric patients reporting diarrhea and influenza-like illness. *BMC Infectious Diseases.* 2010, 10:3.

24- Blumental S, Huisman E, Cornet MC, Ferreiro C, Schutter I, Reynders M, et al. Pandemic A/H1N1v influenza 2009 in hospitalized children: a multicenter Belgian survey. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:313.

25- Launay E, Ovetchkine P, Saint-Jean M, Coïc L, Ducruet T, Charest H, et al. Novel influenza A (H1N1): clinical features of pediatric hospitalizations in two successive waves. *Int J Infect Dis.* 2011;15:122-30.

26 - Wootton SH, Scheifele DW, Mak A, Petric M, Skowronski DM. Detection of human influenza virus in the stool of children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:1194-1195.

27 - Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science.* 2009;325:481-483.

28 – Chong CY, Tan NWH, Menon A, Thoon KC, Tee NWS, Fu S. Risk Factors for Complicated Influenza A (H1N1) 2009 Disease in Children. *Ann Acad Med Singapore.* 2013;42:232-6.

29- Abramson JS, Lewis JC, Lyles DS, Heller KA, Mills EL, Bass DA. Inhibition of neutrophil lysosome-phagosome fusion associated with influenza virus infection in vitro: role in depressed bactericidal activity. *J Clin Invest.* 1982;69:1393–1397.

30 – Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-Associated Pediatric Mortality in the United States: Increase of Staphylococcus aureus Coinfection. *Pediatrics.* 2008;122;805.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

# Pneumonia necrotizante – a propósito de um caso clínico

# *Necrotizing pneumonia – a case report*

/ C. Pinto[1] / C. Madureira Pinto[1]
/ T. Loza[2] / R. Terras[2] / E. Madureira[3]
/ P. Vaz[4]

[1] Interna do Internato Complementar de Medicina Interna
[2] Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
[3] Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna
[4] Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna / Directora de Serviço
Unidade Local do Nordeste, Hospital de Bragança. Serviço de Medicina Interna.

Correspondência:
**Cristiana Dias Pinto**
Unidade Local do Nordeste, Hospital de Bragança. Serviço de Medicina Interna.
Morada: Rua do Loreto nº186 Habitação B4
5300 – 189 Bragança
Telef.: 273310800
email: cristiana.diaspinto@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

*Artigo recebido em*
11/11/2013
*Artigo aceite para publicação em*
10/01/2014

**/ Resumo**

**A pneumonia necrotizante é uma complicação rara da pneumonia adquirida na comunidade que se identifica pela presença da destruição do tecido pulmonar. Encontram-se descritos vários agentes causais, assim como vários fatores de risco. A rápida evolução para choque séptico e falência respiratória exige uma vigilância cautelosa. Para além da antibioterapia de largo espectro, em alguns doentes, a intervenção cirúrgica é necessária. Os autores descrevem um caso clínico de pneumonia necrotizante em uma doente com factores de risco, apresentando uma progressão rápida da doença, mas com uma evolução favorável com antibiótico de largo espetro.**

**Palavras-chave:** Pneumonia necrotizante, pneumonia adquirida na comunidade.

***/ Abstract***

*Necrotizing pneumonia is a rare complication of community-acquired pneumonia which can be identified by the presence of destruction of the lung tissue. In the literature we find several causal agents, as well as various risk factors. A careful monitorization is required because of the rapid progression to septic shock and respiratory failure. Beyond the use of broad-spectrum antibiotics, in some patients, surgical intervention is required. The authors report the case of necrotizing pneumonia in a patient with risk factors, presenting a fast progression of his illness. A favorable evolution was achieved with the use of broad-spectrum antibiotics.*

***Keywords:*** *Necrotizing pneumonia, community-acquired pneumonia.*

## / Introdução

A Pneumonia Necrotizante (PN) é uma complicação grave da Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), caracterizada por uma desvitalização do tecido pulmonar durante a infeção com consequente aparecimento de focos necróticos em áreas de consolidação. Radiologicamente, a PN define-se como a existência de áreas de liquefação que progressivamente são substituídas por cavitações (inferior a 1 cm) cheias de ar ou líquido [1,2], sendo a tomografia computorizada o exame *gold-standard* para o diagnóstico. A pneumonia necrotizante foi descrita por René Laennec em 1821. Em 1980 Yangco e Deresinski reportaram taxas de prevalência de 0,13% a 35% de necrose pulmonar e formação de abcesso em doentes com pneumonia pneumocócica [3]. O *Streptococcus pneumoniae* é o agente mais frequentemente identificado. No entanto, encontram-se vários casos de PN causados por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, entre outros [1,4]. Caracteristicamente, os doentes com PAC apresentam-se com um quadro clínico grave, traduzido por febre elevada, arrepios de frio, tosse e dor tipo pleurítica. Ao exame físico é frequente encontrar crepitações ou roncos no segmento ou lobo afetado. Na fase da consolidação diminuição do murmúrio vesicular, macicez à percussão e egofonia. O espetro da gravidade da pneumonia a pneumococo é diversificado, podendo ser ligeira ou atingir até 25% de mortalidade nos doentes com sépsis grave [5]. No entanto, os doentes que sobrevivem à infeção, habitualmente têm recuperação completa da função pulmonar. A propósito de um caso clínico, os autores apresentam uma breve revisão da literatura sobre pneumonia necrotizante associada a pneumococo.

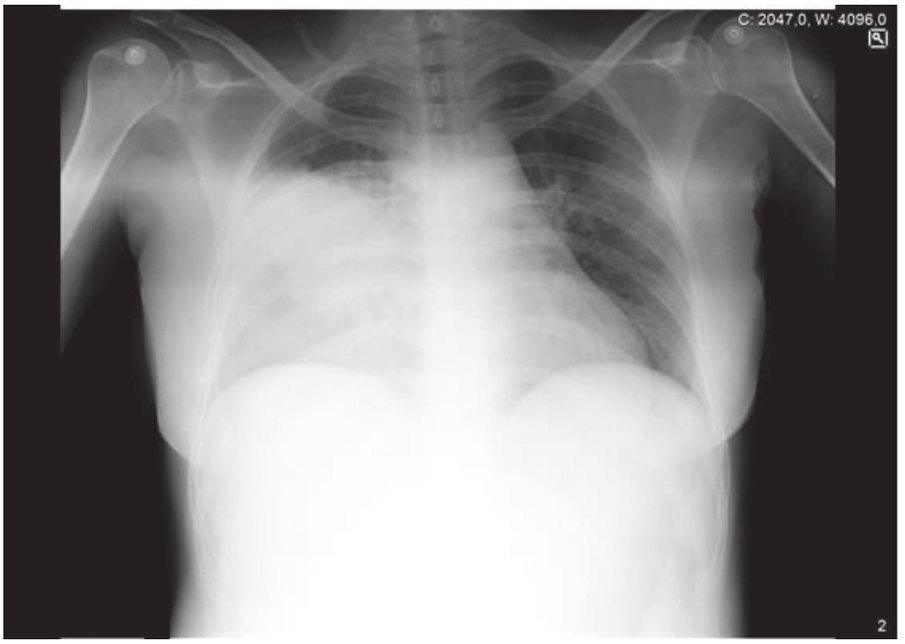



Figura 1 – Radiografia do tórax PA: Hipotransparência ocupando 2/3 do campo pulmonar direito.

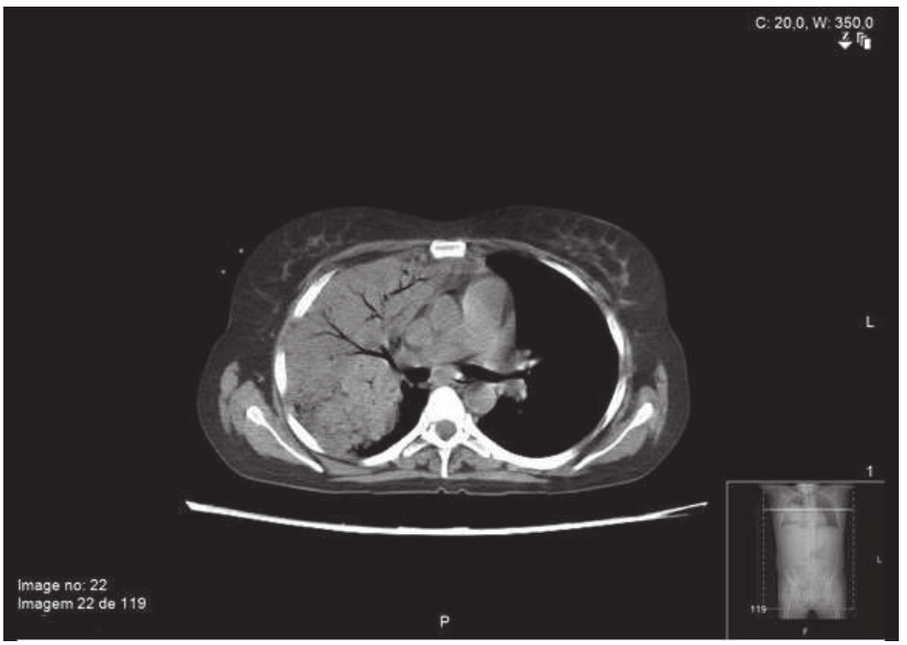



Figura 2 – TC Torácico: Hepatização de todo o lobo superior direito com broncograma aéreo envolvendo também todo o lobo médio e segmento apical do lobo inferior direito (LID) com aumento de densidade em vidro despolido nos restantes segmentos do LID.

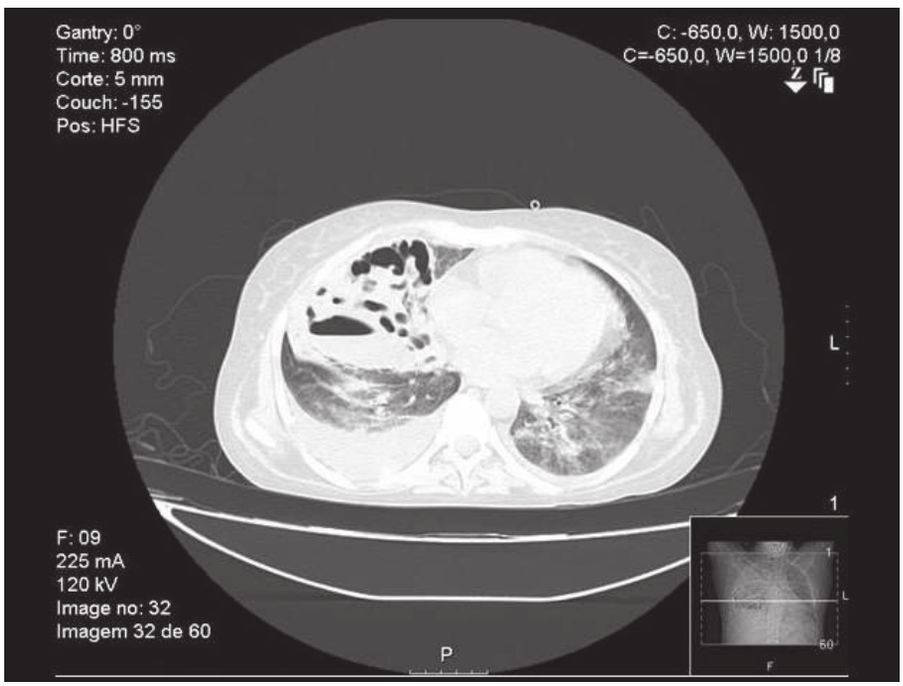



Figura 3 – TC Torácico: Consolidação alveolar no segmento apical do LSD com áreas necróticas e aumento da densidade em vidro despolido no LIE.

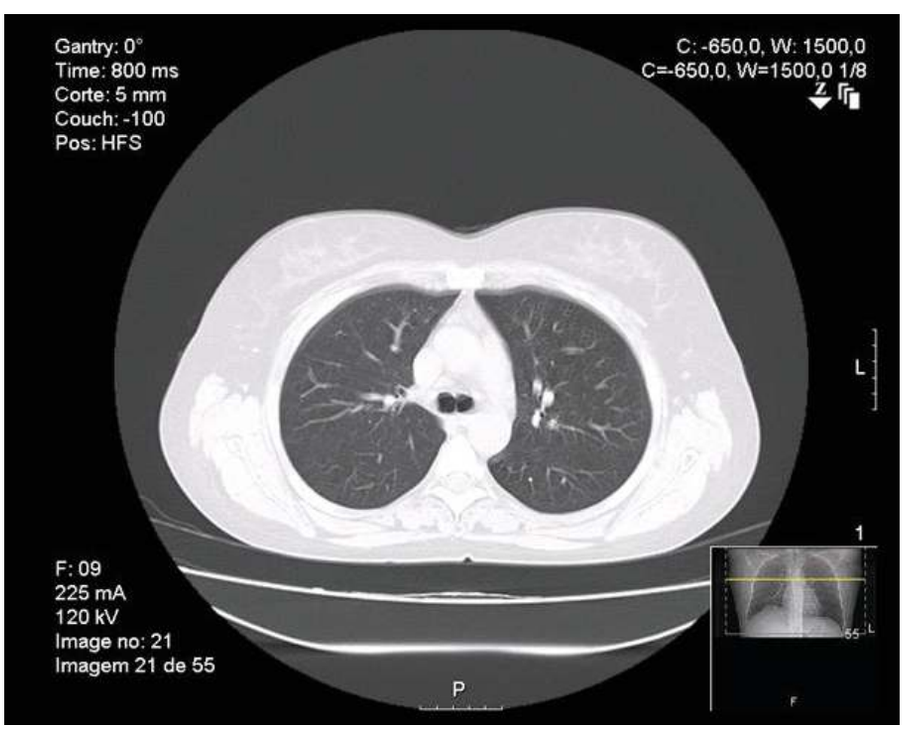



Figura 4 – TC Torácico: evolução francamente favorável com resolução praticamente total do processo infecioso pulmonar.

## / Caso clínico

Descreve-se o caso clínico de uma doente, de 37 anos de idade, doméstica, que recorreu ao Serviço de Urgência por mal-estar geral, astenia, tosse produtiva e dor pleurítica à direita, com cerca de 5 dias de evolução. Referia, também, cefaleias e tonturas. Tinha hábitos tabágicos (15 unidades maço ano) e alcoólicos (25 g de álcool por dia). À admissão, apresentava-se vígil com desorientação no tempo e no espaço e com uma escala de Glasgow de 13 (Olhos – 4; verbal – 3; Motor – 6). Encontrava-se com hipotermia (34.6ºC), hipotensão (TA 93/51 mmHg), taquicardia (FC 122 batimentos por minuto), taquipneia (FR 28 ciclos por minuto) e com saturação de oxigénio (O2) a 93 % a ar ambiente. À auscultação pulmonar apresentava uma diminuição do murmúrio vesicular e crepitações no 1/3 inferior do hemitórax direito. A gasometria arterial à admissão (FiO2 a 35%) revelou pH 7,371, pCO2 32,3 mmHg; pO2 86,9 mmHg, Sat O2 96,9 %; Na+ 131 mEq/L, K+ 2,4 mEq/L, Lactatos 3,4 mmol/L. A teleradiografia do tórax evidenciava uma hipotransparência compatível com uma consolidação ocupando 2/3 do campo pulmonar direito (Fig. 1). A doente apresentava critérios de sépsis grave. Iniciou ressuscitação volémica, colhendo rastreio séptico (hemoculturas aeróbios e anaeróbios, expetoração e urocultura com antigenúria). Iniciou antibioterapia empírica com Cefriaxone (1g, e.v., de 12/12h) e Azitromicina (500mg, e.v., 24/24h). Foi realizada tomografia computorizada (TC) torácico (Fig.2) que mostrou uma hepatização de todo o lobo superior direito com broncograma aéreo envolvendo também todo o lobo médio e segmento apical do lobo inferior direito (LID) com aumento de densidade em vidro despolido nos restantes segmentos do LID. Evidenciava-se fino

derrame pleural associado e adenopatias mediastínicas no espaço paratraqueal superior direito, subcarinal e hilar direito. Analiticamente, destacava-se uma pancitopenia com leucopenia (900/mm$^3$), neutropenia (620/ mm$^3$) e linfopenia (200/ mm$^3$), anemia macrocítica hipercrómica (Hb 10,6 g/dL, VCM 110,9 fL e CHGM 37,1 g/dL) e trombocitopenia (74000/ mm$^3$); PT 15.6 seg.; INR 1.12; APTT 20.9 seg.; proteína C reativa elevada (34,14 mg/dL); lesão renal aguda com Ureia 88 mg/dL e Creatinina 2,08 mg/dL; disfunção hepática com TGO 72 U/L e GGT 137 U/L, LDH 276 U/L, hiperbilirrubinemia de 3,92 mg/dL (bilirrubina direta 2.3 mg/dL); hiponatremia (Na+ 130 mEq/L) e hipocalemia (K+ 3 mEq/L). O quadro progrediu para choque séptico, tendo iniciado suporte aminérgico com noradrenalina. Devido à deterioração clínica da doente e à progressão dos sinais de dificuldade respiratória, foi necessário a entubação orotraqueal com ventilação mecânica invasiva, sendo transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos. Inicialmente, apresentou uma evolução clínica favorável com defervescência e melhoria dos parâmetros inflamatórios. Completou 8 dias de Ceftriaxone e 5 dias de Azitromicina. Identificou-se uma antigenúria positiva para pneumococo, hemocultura positiva para pneumococo multissensível assim como da expetoração colhida pela broncofibroscopia. Ao 5.º dia de internamento, verificava-se uma resolução da disfunção cardiovascular, suspendendo-se o suporte aminérgico. Ao 9.º dia de internamento, surge um recrudescimento da febre e agravamento das várias disfunções orgânicas, motivando uma nova avaliação tomográfica (Fig. 3). Constatou-se uma evolução necrotizante no LID, assim como um derrame parapneumónico, cujo estudo citoquímico excluiu a presença de empiema e a microbiologia isolou um *Steptococcus pneumoniae*. Escalada antibioterapia para Meropenem (1g, e.v. de 8/8h) por suspeita de infeção nosocomial. Teve um desmame ventilatório lento devido ao aparecimento de delirium, iniciando haloperidol e oxazepam com melhoria progressiva da desorientação e agitação. Com diminuição subsequente dos marcadores inflamatórios e apirexia sustentada. Foi extubada apenas ao 10.º dia de internamento, sendo transferida posteriormente para a enfermaria de Medicina Interna para continuação de cuidados. Nos seguintes dias, verificou-se uma evolução clínica favorável, com melhoria do estado e redução da necessidade de suplemento de oxigénio. Completou ciclo de 14 dias de antibioterapia com Meropenem. Consequente ao internamento prolongado, houve aparecimento de diminuição global da força e atrofia muscular, sendo elaborado um plano de reabilitação pelo Serviço de Fisiatria. Posteriormente, foi proposta para a Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados, sendo transferida para uma Unidade de Convalescença, a fim de continuar à sua reabilitação. Três meses após a alta, foi reavaliada em consulta de Medicina Interna, apresentando-se assintomática, com óptimo estado geral e exame físico normal, exibindo uma melhoria espantosa da imagem radiológica (Fig.4).

## / Discussão

Nas infeções pulmonares supurativas existem três formas prováveis de progressão do processo que são o abcesso pulmonar, a gangrena pulmonar e a PN [6,7]. A sua gravidade, assim como a morbilidade e a mortalidade subsequente depende do agente causal envolvido. Os microrganismos associados a uma maior mortalidade são o *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa.* Na literatura, o pneumococo mantém-se o agente causal mais frequente da PN. O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria gram-positiva, anaeróbia facultativa, habitualmente um diplococo, isolado por Pasteur em 1881 na saliva de cães. Os pneumococos virulentos para os seres humanos são os que contêm cápsula. A cápsula polissacarídea permite que sejam classificados em serotipos, sendo conhecidos noventa e quatro. Destes, os dez mais comuns são responsáveis por 62 % das doenças mais invasivas [8]. O *Streptococcus pneumoniae* serotipo 3 causa necrose grave e produz toxinas que levam a lesão do tecido parenquimatoso mesmo após erradicação [7,9]. A incidência da PN é maior nos homens e está associada ao estado de imunossupressão do indivíduo. Os factores de risco e comorbilidades frequentes são o tabagismo, o alcoolismo, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a insuficiência cardíaca, a diabetes mellitus, esplenectomia, entre outros [6,7,9]. A doença pneumocócica invasiva está associada ao tabagismo ativo e passivo [10]. Usualmente, o diagnóstico é baseado na presença de sintomas respiratórios (tosse, expetoração e dor tipo pleurítica) e suportado pela telerradiográfica torácica. Na maioria dos casos, a severidade do quadro clínico requer ventilação mecânica devido à falência respiratória grave acompanhada de múltiplas disfunções orgânicas [1,7]. A apresentação clínica difere de gravidade nos doentes com ou sem bacteriemia, são doentes mais jovens, temperatura oral e frequência cardíaca mais elevada [11]. As alterações analíticas revelam habitualmente um aumento dos leucócitos com neutrofilia e da PCR. A leucopenia e trombocitopenia estão associadas ao incremento da mortalidade assim como das complicações. A hipotermia acarreta prognóstico sombrio [12]. O rastreio séptico, com hemoculturas e exame microbiológico da expectoração, é fundamental para o isolamento do microorganismo causal. A caracterização imagiológica é feita através da obtenção de TC torácico, permitindo a confirmação diagnóstica e avaliando a indicação para eventual tratamento cirúrgico. Alguns doentes necessitam de uma ressecção do tecido pulmonar necrotizado para permitir uma recuperação mais rápida [6,9]. A antibioterapia adequada permite na maioria das vezes o controlo adequado do foco, é a base do tratamento, acompanhada de uma monitorização apertada. Num estudo multicêntrico e prospetivo, realizado por Yu et al, que incluiu 844 doentes com o diagnóstico de pneumonia pneumocócica, observaram-se 4 casos (0,5 %) que complicaram com abcesso pulmonar [12]. Num outro estudo, este português, a taxa de

mortalidade dos doentes internados com pneumonia adquirida na comunidade de etiologia pneumocócica foi estimada em 13,4 %. Nesse mesmo estudo, os autores observaram uma necessidade de mudança de antibióticos em 15,4 % caracterizada por agravamento clínico e persistência de foco infecioso e febre [14]. Num estudo mais recente, com uma amostra de 142, observou-se que 14,1% dos doentes apresentaram falência do tratamento inicial definido por agravamento clínico, apesar de tratamento antibiótico de acordo com orientações validadas, o que motivou mudanças do esquema de antibióticos [15]. No caso clínico apresentado, apesar da resposta à terapêutica antibiótica instituída de acordo com os fatores de risco identificados (neste caso, tabagismo e alcoolismo), com cobertura para o pneumococo identificado na expetoração, a evolução clínica, analítica e radiológica foi lenta, levantando a suspeita de complicação associada à PAC. A TC torácica revelou zonas necróticas na área de consolidação, apontando para pneumonia necrotizante, pelo que foi instituída antibioterapia com um carbapenem durante 14 dias com melhoria global. Esta caso clínico, apesar da sua gravidade inicial, evolui favoravelmente e com recuperação do estado basal da doente.

## / Bibliografia


1. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, Cleveland RH, Colin AA. Necrotizing pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur Respir J.* 2008; 31:1285-91.

2. Gómez GEG, Llano LAP, Carretero JP. Necrotising Pneumonia due to Finegoldia Magna. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(1):52-57.

Yangco BG, Deresinski SC. Necrotizing or cavitating pneumonia due to Streptococcus pneumoniae: report of four cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 1980; 59(6):449-457.

3. Prazeres T, Dias A, Moura R, Fernandes A, Aguiar I, Lobo AL. Pneumonia Necrotizante, A Propósito de Um Caso Clínico. *Nascer e Crescer.* 2010; 19(1): 25-28.

Potgieter PD, Hammond JM. The intensive care management, mortality and prognostic indicators in severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med.* 1996; 22(12):1301.

4. Schandert L, Giannetti NS, Gomes JO, et al. Pneumonia Necrotizante. Relato de caso. *Rev Bras Clín Med.* 2009; 7: 21-23.

5. Norte A, Santos C, Gamboa F, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara, *Acta Med Port.* 2012;25(1):51-55.

6. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Pneumococcal –Disease [updated 2013 June 6]. Available from: www.cdc.gov/pneumococcal/about/

7. Tzeng DZ, Markman M, Hardin K. Necrotizing Pneumonia and Pulmonary Gangrene – Difficulty in Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Clin Pulmonary Med.* 2007; 14(3):166-170.

8. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2000; 342(10):681.

9. Marrie TJ, Low DE, De Carolis E. A comparison of bacteremic pneumococcal pneumonia with nonbacteremic community-acquired pneumonia of any etiology-results from a Canadian multicentre study. *Can Respir J.* 2003; 10(7):368.

10. Lionel MA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Disease Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27–72.

11. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:230–7.

12. Figueiredo S, Vaz AP, Bento J, et al. Streptococcus pneumoniae – caused CAP in hospitalised patients: Mortality predictors. *Rev Port Pneumol.* 2008;XIV: 601-15.

13. Ribeiro C, Ladeira I, Gaio AR, Brito MC. Pneumonia pneumocócica – serão os novos scores mais precisos a prever eventos desfavoráveis? *Rev Port Pneumol.* 2013;19:252-9.

## EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

**/ 3.º Curso Sobre Co-infecção VIH/Hepatites**
Data: 22 de Maio de 2014
Organização GEPCOI

**/ 9.ª Reunião Co-infecção VIH/Hepatites**
Data: 23 de Maio de 2014
Organização Gilead

**/ 6.º Encontro Nacional da Clínica de Ambulatório VIH/Hospitais de Dia**
Data: 9 e 10 de Outubro de 2014
Centro de Congressos do Porto Palácio Hotel Porto
http://www.6encontoro-clinicadeambulatorio-vih.com

**/ 10.º Congresso Nacional Sobre SIDA e 12.º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica**
Data: 30 de Novembro a 3 de Dezembro de 2014
Lisboa

## EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

**/ 20Th International AIDS Conference**
July 20-25, 2014
Melbourne, Australia
www.aids2014.org

**/ 54th ICAAC**
Sept. 6 - 9, 2014 |
Washington, DC, USA
http://www.icaac.org/index.php/past-future-meetings

**/ 4th World Congress on Virology**
October 6th to 8th, Texas, San Antonio, USA
virology2014@omicsonline.net
http://virology2014.conferenceseries.net/

**/ 2014 Viral Hepatitis Congress**
October 9th to 11th, 2014
Frankfurt, Germany
http://www.viral-hep.org/

**/ 63rd Annual American Society of Tropical Medicine & Hygiene (ASTMH) Meeting**
November 2-6, 2014
Sheraton New Orleans
New Orleans, LA USA
http://www.astmh.org/Home.htm

**/ HIV Drug Therapy**
Glasgow, 2-6 November 2014
Glasgow, UK
hivglasgow@kp360group.com
http://hivglasgow.org/

**/ CROI 2015**
Seattle, WA, USA
February 23 to 26, 2015

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

**Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:**
**Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Forum**
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** 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 originais deverão ser enviados para a morada acima referenciada, dirigidas ao Conselho Redactorial da **RPDI**.
Os Artigos Originais 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**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os originais, escritos em português ou em inglês, devem ser enviados em suporte informático, acompanhados de duas cópias impressas.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor, sempre que possível, remeter-nos as mesmas em papel fotográfico ou slide para posterior digitalização e tratamento.

**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(s) autor(es), 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 ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.
O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

**Artigos Originais**
Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, 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 dactilografadas a dois espaços em folhas separadas 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. Fotografias**
Todas as fotografias deverão ser enviadas em papel ou slide ou digitalizadas em alta resolução (não enviar fotografias em suporte informático digitalizadas em baixa resolução).

**7. Quadros e Gráficos**
Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografadas a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto e com um título informativo na parte superior. 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 outro meio de divulgação 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 devem estar concluídas até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento a enviar como 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)

GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

## Mais esperança e qualidade de vida, inovando na terapêutica

Na Gilead criamos e aplicamos conhecimentos biofarmacêuticos para desenvolver medicamentos inovadores focados em lacunas terapêuticas, nomeadamente no VIH/SIDA, Hepatites, Infeções Fúngicas Sistémicas, Doenças Respiratórias e Cardiovasculares.

## Criando os padrões do futuro

Investigamos e desenvolvemos novos medicamentos ajustados às melhores expectativas e necessidades dos doentes, dos profissionais e dos sistemas de saúde.

Procuramos ampliar a eficácia terapêutica, melhorar os perfis de segurança, minimizar o aparecimento de resistências e desenvolver posologias mais cómodas para os doentes.

Em cada inovação terapêutica a Gilead pretende contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

## Em parceria com a comunidade

Em todas as atividades privilegiamos a responsabilidade social, desenvolvendo e apoiando projetos de investigação, programas educativos e fóruns de discussão centrados na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e nas políticas de saúde.

Porque acreditamos que os medicamentos que desenvolvemos devem estar ao alcance de todas as pessoas que deles necessitam, a Gilead criou um programa para facilitar o acesso aos seus medicamentos nos países em vias de desenvolvimento.



Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha
n.º 1 – 8.º A e B, 1050-094 Lisboa – Portugal
Tel.: 21 792 87 90 | Fax: 21 792 87 99
N.º de contribuinte: 503 604 704

Informação médica através de N.º Verde 800 207 489
departamento.medico@gilead.com

Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda. por telefone, fax ou para portugal.safety@gilead.com

000/PT/13-03/IN/1046