02

RPDI

REVISTA PORTUGUESA DE DOENÇAS INFECCIOSAS

JANEIRO :: MARÇO 2005

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DOENÇAS INFECCIOSAS

08 Infecção por Vírus do Nilo Ocidental em Portugal

14 Caracterização genotípica de uma estirpe endémica de Acinetobacter Baumannii

20 A propósito das Doenças Infecciosas e da Virologia em Portugal no início do Século XXI

28 Infecção por Stenotrophomonas Maltophilia

34 Infecção por Streptococcus Suis

36 Doenças Linfoproliferativas em indivíduos infectados com VIH



Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas

www.spdi.org



Está a um passo de uma nova descoberta.

A Gilead Sciences tem uma longa experiência de investigação e desenvolvimento na área do HIV. Um caminho que temos vindo a percorrer ao seu lado, na busca de soluções terapêuticas que contribuam para uma melhor qualidade de vida dos doentes com SIDA. Um caminho que se faz passo a passo, dia a dia, em direcção ao futuro. Em que cada passo nos aproxima de uma descoberta que vai abrir novas perspectivas de saúde e bem-estar. Esteja atento. Em breve teremos boas notícias para si.

GILEAD

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas

Ano 2 | Volume 1 | N.º 2 (3.ª Série) - Janeiro/Março de 2005 | Publicação Trimestral

Corpos Gerentes da SPDI

Direcção do Biénio 2003/2004

Direcção

Presidente
Prof. António Meliço-Silvestre
Vice-Presidente
Prof. Saraiva da Cunha
Secretário
Dr. António Vieira
Tesoureiro
Dr. Kamal Mansinho
Vogal
Dr. Rui Sarmento e Castro

Assembleia-geral

Presidente
Prof. Francisco Antunes
Vice-Presidente
Dr. J. Luís Boaventura
Secretário
Dr. Fernando Maltez
Vogal
Dra. Helena Coelho

Conselho Fiscal

Presidente
Prof. Mota Miranda
Relator
Dr. Rui Alberto Marques
Vogal
Dra. Emília Encarnação Valadas

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Director
Prof. António Meliço-Silvestre

Director Honorário
Prof. Carvalho Araújo

Conselho Redactorial
Dr. Fernando Maltez
Dr. Germano do Carmo
Prof. Melo Cristino
Prof. Henrique Lecour
Dr. Kamal Mansinho
Prof. Saraiva da Cunha

Comissão Executiva
Dr. António Vieira
Dr. Germano do Carmo
Dr. Kamal Mansinho
Prof. Saraiva da Cunha

Conselho Científico
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Prof. A. Meliço Silvestre (Coimbra)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Prof. António Sarmento (Matosinhos)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Armando Porto (Coimbra)
Prof. Armindo Filipe (Lisboa)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Cerqueira Magro (Porto)
Prof. David Morais (Évora)
Prof. F. Carvalho Araújo (Lisboa)
Dr. Fernando Maltez (Lisboa)
Prof. Francisco Antunes (Lisboa)
Dr. Germano do Carmo (Lisboa)
Prof. Henrique Lecour (Porto)
Prof. J. David de Paiva (Lisboa)
Dr. J. Mello Vieira (Lisboa)
Prof. J. Saraiva da Cunha (Coimbra)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dr. Kamal Mansinho (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Melo Cristino (Lisboa)
Prof. Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)
Dr. Rui Sarmento e Castro (Porto)

In Memoriam
Prof. Francisco Cambournac
Dr. José Luís Champalimaud
Prof. Júlio Machado Vaz
Prof.ª Laura Ayres
Prof. R. Carrington da Costa
Dr. Rui Dias de Sousa

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

FICHA TÉCNICA

Director Prof. Meliço Silvestre **Propriedade** Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas - Av. Óscar Monteiro Torres, n.º 16, R/c Esq.º, 1000-219 Lisboa - Telf. 217 817 180; Fax: 217 950 462; E-mail: spdi_dir@msn.com **Edição e Publicidade** DSGN - Comunicação e Imagem, Lda. Rua Infantaria 16, n.º 79, 4.º Dto. - 1350-163 Lisboa - Telf. 213 869 093; Fax: 213 869 093; E-mail: dsgn@netcabo.pt; dsgn@sapo.pt **Design e Paginação** DSGN - Comunicação e Imagem, Lda. **Tiragem** 5000 exemplares **Distribuição** CTT

Número Avulso 8,75 Euros **Assinatura Anual** Portugal 25 Euros | Europa - 35 Euros | Outros Países - 45 Euros

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

ÍNDICE

INDEX

RPDI | Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas | Nº 2



Actualidades | Pág. 08



Actualidades | Pág. 13



Opinião | Pág. 20

05 Editorial
Prof. Saraiva da Cunha

08 Actualidades
Infecção por Vírus do Nilo Ocidental em Portugal

13 Actualidades
Bolsa de Estudo para projecto de Investigação sobre Sida e Tuberculose

14 Artigo Original
Caracterização genotípica de uma estirpe endémica de Acinetobacter Baumannii: Disseminação intra e inter-hospitalar

20 Opinião
A propósito das Doenças Infecciosas e da Virologia em Portugal no início do Século XXI

28 Caso Clínico
Infecção por Stenotrophomonas Maltophilia: A propósito de um caso de Abcesso da Órbita num Lactente

34 Caso Clínico
Infecção por Streptococcus Suis: Uma causa rara de Meningite no Homem

36 Artigo de Revisão
Doenças Linfoproliferativas em indivíduos infectados por VIH

Artigo Original

Artigo de Revisão

Caso Clínico

Opinião

Actualidades

Carta ao Editor

Internet

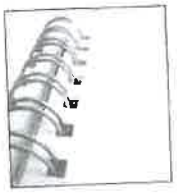
Agenda

Forum








Quo Vadis RPDI?



Prof. Saraiva da Cunha
Vice-Presidente da SPDI
e Membro do Conselho redactorial da RPDI

No curto espaço de tempo de 3 anos, pela segunda vez se reconhece a necessidade de elucidar os leitores da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI) acerca do seu funcionamento e das perspectivas futuras. Quando teve início a publicação da segunda série da RPDI, com o número de Outubro/Dezembro de 2002, o Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas (SPDI), nessa época o Dr. Rui Proença, e o Director da RPDI, o Professor Carvalho Araújo, dirigiram-se aos leitores, usando as primeiras páginas desse número da revista, com o intuito de os esclarecer sobre os recentes desenvolvimentos nos anais da RPDI.
Pela primeira vez na sua história, a RPDI tinha sido escolhida como órgão oficial de expressão da SPDI, para a qual transitou a propriedade, mercê de uma acordo celebrado entre esta Sociedade e a Cooperativa Infecon, até então a legítima proprietária da revista. O acordo previa a manutenção do Director da RPDI, a incontestável figura do Professor Carvalho Araújo.

Pela primeira vez na sua história, a RPDI tinha sido escolhida como órgão oficial de expressão da SPDI

Novo rumo teve então o processo editorial, com o contrato celebrado com a empresa Córtex e com a recomposição dos órgãos de governação da RPDI (o Conselho Redactorial e a Comissão Executiva), já que o Conselho Científico transitou na íntegra da primeira série da RPDI. Até Junho de 2003 foram publicados três números e um suplemento da segunda série da RPDI, com uma capa inovadora e o conteúdo científico distribuído por cerca de uma dúzia de secções, desde o Editorial até aos "Posters".
Inesperadamente, um acontecimento que todos lamentámos veio interromper este percurso. Invocando motivos de saúde, o Professor Carvalho Araújo solicitou a cessação de funções como Director da RPDI.
O acordo celebrado entre a SPDI e a Cooperativa Infecon preconizava que, nesta eventualidade, o novo Director da RPDI deveria ser eleito em Assembleia-geral da SPDI. Durante o VII Congresso Nacional de Doenças Infecciosas, que se realizou em Lisboa, no mês de Junho de 2003, foi eleito o Professor Meliço-Silvestre como novo Director

Invocando motivos de saúde, o Professor Carvalho Araújo solicitou a cessação de funções como Director da RDPI

EDITORIAL

Por proposta da Direcção da SPDI, o Professor Carvalho Araújo foi convidado para Director Honorário da RPDI

da RPDI. A esta eleição seguiu-se uma nova recomposição do Conselho Redactorial e da Comissão Executiva, por alguns dos seus membros terem solicitado a cessação de funções. Procedimento moroso, que apenas foi terminado no início de 2004. Por proposta da Direcção da SPDI, o Professor Carvalho Araújo foi convidado para Director Honorário da RPDI, premiando a sua dedicação e entusiasmo que sempre, desde a primeira hora, dedicou à revista.
Projectou-se uma forma mais agilizada de actuação do Conselho Redactorial, que permite, com grande rigor e elevados padrões de exigência, rever pelos pares todos os artigos enviados para publicação.

O sucessivo adiamento na edição da revista deteriorou as relações com a empresa editora, a Córtex, que culminou na denúncia do contrato que ligava esta empresa à SPDI e que cessou em Setembro de 2004. A pesquisa de uma editora interessada em reactivar e melhorar o projecto editorial da RPDI foi concretizada através da celebração de um novo contrato com a DSGN, nas condições que nos pareceram as mais vantajosas.
Foi possível melhorar o grafismo da revista e apresentar aos leitores o primeiro número desta terceira série durante o Congresso Nacional sobre SIDA, realizado na Figueira da Foz, em Outubro de 2004.

Uma ideia chave perpassa por todos aqueles que tiveram ou têm responsabilidades na RPDI: esta é a publicação científica periódica, no domínio das doenças infecciosas, mai antiga e prestigiada do país

Ao longo do seu percurso, extenso e não isento de percalços, uma ideia chave perpassa por todos aqueles que tiveram ou têm responsabilidades na RPDI: esta é a publicação científica periódica, no domínio das doenças infecciosas, mais antiga e prestigiada do país, sendo um desígnio prioritário a sua manutenção e revitalização. Esta é também a envolvente ideológica que tem permitido a CONTINUIDADE do projecto editorial da RPDI ao longo de todos estes anos.
Nesta terceira série da revista algumas secções serão extintas, já que os seus Autores manifestaram indisponibilidade para lhes dar continuidade. Procuraremos manter as secções tradicionais da revista, embora privilegiando o artigo original, a matriz que mais prestigia qualquer publicação periódica.
Para se conseguir cumprir este objectivo não podemos descurar as componentes financeira e científica. A viabilidade económica só poderá ser conseguida através de receitas publicitárias oriundas da Indústria Farmacêutica (a viver uma época de retracção dos investimentos), enquanto a sobrevivência científica está dependente da participação empenhada de todos os leitores.

O passo seguinte terá necessariamente que ser a indexação a uma categorizada base de dados bibliográficos, garantia deque vivificará um grande rigor editotial

Conseguida alguma estabilidade que desafios para o futuro? O passo seguinte terá necessariamente que ser a indexação a uma categorizada base de dados bibliográficos, garantia de que vivificará um grande rigor editorial e um atractivo suplementar para todos os que desejam publicar os seus trabalhos. É um caminho longo e de grande exigência, mas vale a pena recomeçar a marcha.
Cabe agora, como sempre, aos leitores, a última palavra.


A escolha
da eficácia
1 X DIA
INVANZ®
(ertapenem, MSD) IV
Um Grama, Uma Dose, Uma Vez Dia
MSD
www.msd.pt
www.univadis.pt
Quinta da Fonte,
Edifício Vasco da Gama, 19
Porto Salvo,
2770-192 Paço de Arcos
01 05 IVZ 04 P 015 JA



Infecção por Vírus do Nilo Ocidental em Portugal

Kamal Mansinho[1], Saraiva da Cunha[2]

1 Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia e Director do Serviço de Doenças Infecciosas e Medicina Tropical do Hospital Egas Moniz, SA. Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Higiene e Medicina Tropical.
2 Chefe de Serviço de Infecciologia e Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

RESUMO

O Vírus do Nilo Ocidental (VNO) é um Flavivirus transmitido por mosquitos com capacidade para infectar o homem, os equinos e as aves. O vírus é endémico em África, Ásia, Europa e Austrália, e recentemente foi responsável por importantes epidemias na Roménia, Rússia, Israel e Estados Unidos da América. Em Portugal, a presença do VNO é conhecida desde o ano de 1967, embora seja escassa a informação sobre a existência de casos humanos. Recentemente, foi descrita a infecção por VNO em dois turistas irlandeses aparentemente infectados durante as férias no Algarve.

As aves são o reservatório natural da infecção e o vírus é mantido na natureza num ciclo que envolve os mosquitos, principalmente da espécie Culex e as aves. A maioria das infecções em humanos são subclínicas, mas as formas sintomáticas podem abarcar desde a benigna Febre do Nilo Ocidental até formas fatais de meningoencefalite; a gravidade da doença neurológica e a morte correlacionam-se com a idade do doente. O diagnóstico continua a basear-se nos testes serológicos e, por enquanto, não dispomos de tratamento específico nem de uma vacina.

A prevenção baseia-se em medidas de protecção individual contra as picadas de mosquitos associadas ao combate ao vector no meio ambiente e às campanhas de informação.

SUMMARY

West Nile Virus (WNV) is a mosquito-borne Flavivirus that can infect humans, equines, and birds. The virus is indigenous to Africa, Asia, Europe, and Australia, and has recently caused large epidemics in Romania, Russia, Israel and the Unites States of America. In Portugal, the presence of WNV is known since 1967, but human cases have not been reported. Recently, WNV infection has been diagnosed in two Irish tourists that apparently were infected in the Algarve.

Birds are the natural reservoir hosts, and WNV is maintained in nature in a mosquito-bird-mosquito transmission cycle primarily involving Culex sp mosquitoes. Most human WNV infections are subclinical but clinical infections can range in severity from uncomplicated WNV fever to fatal meningoencephalitis; the incidence of severe neuroinvasive disease and death increases with age. Serology remains the mainstay of laboratory diagnosis and no WNV-specific treatment or vaccine are available. Prevention depends on avoiding mosquito bites and on organized vector control, and public education.

O alerta lançado pela Rede Europeia de Saúde, em 21 de Julho de 2004, sobre a provável transmissão do Vírus do Nilo Ocidental (VNO) a dois cidadãos irlandeses, um homem de 54 anos e uma mulher de 51 anos, que permaneceram de férias no Algarve, na região da Ria Formosa, alarmou a população portuguesa e despertou a curiosidade da comunidade científica nacional, tendo sido motivo de inúmeras notícias (algumas com incorrecções grosseiras) nos órgão de comunicação social. Embora este vírus tenha já sido objecto de estudo, entre nós, por alguns reconhecidos virologistas, com especial destaque para o Professor Armindo Filipe, não tem merecido a correspondente atenção por parte dos clínicos, motivo que justifica esta sucinta actualização.

CARACTERIZAÇÃO DO VÍRUS

O vírus do Nilo Ocidental (conhecido n literatura anglo-saxónica por West Nil virus) foi identificado em 1937, no Ugan da, tendo sido isolado de uma mulh com uma síndrome febril residente r província de West Nile (donde resultou denominação por que é conhecido es vírus) [1]. Pertence à família Flaviviridá género Flavivirus, estando incluído complexo antigénico do vírus da ence lite japonesa, que engloba ainda os guintes vírus: Cacipacore, Koutan Encefalite de Murray Valley, Encefalite St. Louis, Usuto, Yaounde e Encefalite ponesa [2]. O VNO é um vírus de si tria cúbica, com 50 nm de diâmetr

que tem um invólucro lipídico. Possui um genoma RNA com aproximadamente 11000 nucleótidos, de polaridade positiva, constituído por uma única molécula com o peso aproximado de $4x10^6$ Da. Replica-se no citoplasma das células que infectam e exterioriza-se através da membrana celular por um processo de gemulação [3].

Análises filogenéticas ao genoma extraído de diferentes estirpes de VNO permitiram identificar duas linhagens distintas: a linhagem tipo 1 é a responsável pela maioria das infecções humanas e distribui-se universalmente, encontrando-se em África, na Europa, na América e na Austrália (país onde este vírus é conhecido pela denominação de vírus Kunjin); a linhagem tipo 2 está confinada a estirpes zoonóticas, circulando apenas em África, e que muito raramente infecta o homem (por serem menos virulentas?)[4].



1

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E EPIDEMIOLOGIA

Desde a descoberta do VNO em África sucederam-se as descrições da sua presença em vários países europeus, do Médio Oriente, asiáticos e na Austrália, sendo mesmo considerado o Flavivírus com maior dispersão geográfica. No ano de 1999 o vírus foi introduzido (com origem em Israel, mas discute-se ainda o veículo responsável) na América do Norte, onde encontrou condições muito favoráveis à sua implantação, tendo nos anos seguintes disseminado por praticamente todos os estados dos EUA, pelo Canadá, México e alguns países das Caraíbas [5].

Na Europa, a primeira descrição da seropositividade para o VNO ocorreu em dois doentes albaneses no ano de 1958 [6], sendo as primeiras estirpes europeias isoladas no ano de 1962, de casos humanos e de mosquitos, em França [6]. Vários surtos, envolvendo casos humanos, ocorreram em diferentes países do centro e sul da Europa, entre os anos 60 e 90 do século passado: em Espanha, França e países do leste da Europa, desde a República Checa até à Rússia. Posteriormente, relataram-se importantes surtos na Argélia (em 1994), na Roménia (em 1996), na Tunísia (em 1997), na Rússia (em 1999, 2000 e 2001) e em Israel (em 2000) [7].

Em 2003, a rede de vigilância epidemiológica criada no sul de França, permitiu identificar o VNO como responsável por 6 casos humanos na costa mediterrânica deste país [8]. No mês de Setembro de 2004 registaram-se novamente alguns casos de infecção, em equinos, nesta mesma região.

Em Portugal, a presença do VNO foi pressentida no ano de 1967, quando o Professor Armindo Filipe encontrou soros reactivos em animais no sul do país [9]. Posteriormente o vírus foi identificado em mosquitos Anopheles maculipennis capturados na mesma região [10].

Estudos de seroprevalência em populações humanas mostraram positividade para o VNO em 2,8% dos soros obtidos no concelho de Serpa, 6,6% em Cantanhede e 9,3% em Évora. Um estudo nacional abrangendo 1374 militares mostrou, nesta população, uma taxa de 2,9% de indivíduos reactivos para o VNO [11].

O sistema de vigilância recentemente implantado pela Direcção Geral da Saúde no Algarve, na sequência do alerta lançado pelas autoridades de saúde europeias, permitiu identificar a presença do VNO em mosquitos capturados em vários locais desta região [12].

TRANSMISSÃO DO VÍRUS

Estudos ecológicos realizados entre 1952 e 1954 no distrito de Sindbis, no Egipto, permitiram clarificar o ciclo evolutivo do VNO, que engloba os mosquitos (como vectores), as aves (como hospedeiros de amplificação da infecção) e alguns mamíferos, como o homem e os cavalos (que funcionam como hospedeiros acidentais e terminais) [7].

O leque de mosquitos potencialmente envolvidos no ciclo do vírus é imenso (identificadas, pelo menos, 75 espécies), sendo na Europa os géneros Culex (Cx. pipiens e Cx. modestus) e Coquillettidia (Coquillettidia richiardii) os mais importantes [6]. As espécies ornitofílicas adaptadas às aves selvagens perpetuam o ciclo na natureza (ciclo rural ou silvático), enquanto as que preferem as aves domésticas e simultaneamente picam o homem são responsáveis pelo ciclo urbano (como o que se verificou na capital da Roménia, em 1996).

O VNO tem sido também encontrado em carraças, embora se desconheça qual o

seu papel na epidemiologia da doença (facilitadoras da manutenção do vírus em nichos ecológicos?).

Também o número de aves susceptíveis à infecção pelo VNO é enorme; na sua maioria, após ligeira (ou ausente) sintomatologia resulta uma imunidade definitiva, mas, em muitas outras, pode originar a morte do animal. Nos Estados Unidos da América, o aparecimento inesperado de um número anormal de aves mortas é tido como um sinal de alerta para a presença deste vírus [13].

O VNO foi encontrado em mamíferos, anfíbios e répteis. O único mamífero que parece ter alguma relevância epidemiológica são os cavalos, em que a viremia elevada e persistente facilita a transmissão do vírus.

Esporadicamente, têm sido referidas outras formas de transmissão do VNO ao homem, sem o recurso aos vectores tradicionais [1]:

- "In utero"
- Amamentação
- Exposição profissional
- Transfusão
- Transplantação

Contudo, estas formas menos habituais de transmissão justificaram a adopção nos EUA, desde o ano de 2003, de medidas de controlo nos centros de transfusão e na selecção dos dadores de órgãos para transplante.

A Europa, particularmente os países mediterrânicos, com muitos locais que constituem pontos de passagem e de destino de aves migradoras originárias de África, é uma zona de risco para a potencial reemergência da infecção pelo VNO, bem como de outros arbovírus. Em Portugal, o aparecimento do VNO e a intensidade da sua circulação na comunidade, capaz de constituir uma ameaça para a saúde animal e humana, são actualmente imprevisíveis, porque dependem da conjugação de múltiplos factores, entre os quais os ecológicos e climáticos. É suposto que a transmissão ocorra, coincidindo com o período de maior actividade dos mosquitos vectores, entre os meses de Julho e Setembro.

O sistema de vigilância criado pela Direcção Geral da Saúde inclui a monitorização dos potenciais hospedeiros-reservatórios e dos hospedeiros acidentais, e abrange quatro áreas fundamentais [14]:

- Vigilância entomológica
- Vigilância das aves
- Vigilância dos mamíferos, particularmente dos equídeos
- Vigilância humana.

Na ausência de casos confirmados de febre provocada por VNO, a suspeição de uma epidemia (ou de grupos de casos) poderá ser corroborada recorrendo à relação entre os casos suspeitos assinalados por este sistema e os casos suspeitos esperados em determinado momento, de acordo com as bases de dados disponíveis (por exemplo, GDH das meningites e encefalites por vírus ou agentes não identificados, entre outros) [14, 15].

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte das infecções humanas por VNO são clinicamente inaparentes, aproximadamente 20% dos infectados apresentam doença ligeira e autolimitada (febre do Nilo Ocidental), cuja duração é de cerca de 3 a 6 dias e, aproximadamente, 1 em cada 150 doentes desenvolve manifestações neurológicas graves (Quadro I).

Febre do Nilo Ocidental [5,14,16,17]

O período de incubação da doença não está claramente definido, admitindo-se que se situa entre 3 e 14 dias após exposição a mosquitos infectados (em regra é de 3-6 dias).

De acordo com os dados recolhidos a partir dos surtos mais recentes de infecção por VNO, a forma ligeira desta infecção caracteriza-se pela presença de uma doença febril com início abrupto, muitas vezes acompanhada de: mal-estar, anorexia, náuseas, vómitos, dor ocular, cefaleias, mialgias, erupção cutânea e linfadenomegalia.

Recentemente, foi posta em causa por Watson e Col. [18] a pretensa "benignidade" da Febre do Nilo Ocidental em doentes residentes nos EUA. Quando investigaram as consequências da doença em 98 doentes, concluíram que algumas queixas persistiam por mais de 30 dias em 63% dos casos e que a abstinência ao trabalho ou à escola foi, em média, de 10 dias em 79% dos atingidos.

Infecção grave por vírus do Nilo Ocidental [5,14,16,17]

O factor de risco mais frequentemente associada a doença neurológica grave é a idade avançada. A encefalite tem sido mais frequentemente referida do que a meningite.

De acordo com a informação clínica recolhida a partir dos surtos mais recentes, os sintomas associados a infecção grave nos doentes hospitalizados incluem: febre, fraqueza, sintomas gastrointestinais e alterações do estado de consciência.

Uma minoria de doentes com infecção grave desenvolve erupção cutânea maculopapular ou morbiliforme, atingindo o pescoço, tronco, membros superiores ou membros inferiores.

Vários doentes manifestam fraqueza muscular muito intensa e paralisia flácida, uma manifestação neurológica particularmente sugestiva de infecção por VNO [19]. Os quadros neurológicos diagnosticados no momento de admissão incluem: ataxia e sinais extra-piramidais, parésia dos nervos cranianos, mielite, polirradiculite, convulsões e nevrite óptica.

Ainda que não tenham sido descritos nos surtos mais recentes de infecção por VNO, foram referidos, no passado, casos de miocardite, de pancreatite e de hepatite fulminante associados à infecção por este vírus.

Suspeição clínica

O diagnóstico de infecção por VNO é baseado num elevado índice de suspeição e nos resultados dos exames laboratoriais específicos [14,17].

A infecção por VNO ou outra infecção por arbovírus deve ser fortemente considerada em adultos com idade ≥ 50 anos que desenvolvem encefalite ou meningite, por agente não identificado, no Verão ou no início do Outono. A presença de actividade enzoótica do VNO ou de outros casos humanos reforça o índice de suspeição clínica. A colheita de história detalhada de viagens e de deslocações internas é fundamental.

Quadro I
Particularidades clínicas essenciais da infecção humana por VNO [14,16,17]

- A infecção por vírus do Nilo Ocidental é transmitida através da picada de um mosquito com um elevado potencial de expansão geográfica.
- Uma em cada 5 pessoas infectadas desenvolve doença febril e 1 em cada 150 desenvolve meningite, encefalite ou meningoencefalite.
- A idade superior ou igual a 50 anos é o factor de risco mais frequentemente associado com doença neurológica grave, morbilidade no longo prazo e mortalidade. Alguns dados sugerem que comorbilidades tais como diabetes mellitus, imunodepressão e tumores são factores independentes associados com a mortalidade.
- A constatação de aves infectadas por vírus do Nilo Ocidental, em conjunto com o desenvolvimento de quadros de meningite ou de encefalite no verão ou no início do Outono e a fraqueza muscular intensa, são factores de suspeição diagnóstica importantes.
- A pesquisa de anticorpos Ig M no líquor ou no sangue periférico, efectuada por ELISA, é o método de diagnóstico inicial mais eficiente; este exame deve ser solicitado ao Centro de Estudos dos Vectores e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Na interpretação dos resultados, ter em atenção que infecções por outros flavivírus (por exemplo, dengue) e vacinação recente contra a febre amarela e contra a encefalite japonesa poderão ser responsáveis por resultados falsamente positivos.
- A imediata notificação dos casos suspeitos para a Autoridade Regional de Saúde Pública é fundamental para o desencadeamento rápido das medidas de controlo de saúde pública.

Note-se, contudo, que a infecção grave por VNO com envolvimento neurológico foi descrita em qualquer grupo etário [17] e que em algumas regiões do Globo, a transmissão deste vírus pode verificar-se durante o ano inteiro. Portanto, o diagnóstico de infecção por VNO deve ser admitido em qualquer doente, incluindo crianças, com meningite ou com encefalite por agente não identificado [14,17].

Definição de caso para efeitos de saúde pública [14]

- Caso suspeito: qualquer pessoa da população alvo, internada ou não, que procure cuidados médicos por febre com início súbito e manifestações neurológicas sugestivas de encefalite ou de meningite, ou por febre com início súbito e qualquer manifestação neurológica aguda atípica, sem qualquer causa identificada.
- Caso provável: qualquer caso suspeito que apresente ou título de anticorpos Ig M contra o VNO no soro, ou título de anticorpos Ig G contra o VNO no soro em fase de convalescença e, posteriormente, confirmado por um teste de neutralização.
- Caso confirmado: qualquer caso suspeito no qual tenha sido isolado o VNO, ou identificado antigénios ou sequências de nucleótidos daquele vírus, no soro ou no líquor, ou identificação de anticorpos Ig M contra o VNO no líquor, ou aumento de quatro vezes no título de anticorpos neutralizantes contra o VNO, no soro ou no líquor, em duas colheitas efectuadas com intervalo de duas a três semanas, ou ainda título elevado de anticorpos Ig M e Ig G contra o VNO, no soro e confirmados por teste de neutralização na mesma amostra.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os testes específicos para o diagnóstico serológico de infecção por VNO, em humanos, são efectuados no Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas (CEVDI) do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge [14].

- O método de diagnóstico mais eficiente é a detecção pela técnica MAC-ELISA, de anticorpos Ig M contra o VNO, no soro ou no líquor, nos primeiros 8 dias após o início dos sintomas [16,17].
- A presença de anticorpos Ig M no líquor é fortemente sugestiva de infecção do sistema nervoso central por aquele vírus, porque os anticorpos Ig M não atravessam a barreira hematoencefálica, sendo pois de produção local [16,17]. Estes anticorpos podem persistir por longo período de tempo, podendo permanecer detectáveis após 199 dias de doença [20].
- Doentes que tenham sido vacinados recentemente contra a febre amarela ou contra a encefalite japonesa e aqueles que tenham contraído infecção por outros flavivírus (por exemplo, dengue) podem apresentar resultados positivos falsos, na serologia por MAC-ELISA [16, 17].

Os achados laboratoriais verificados nos exames de rotina nos doentes infectados pelo VNO incluem:

- Contagem de leucócitos totais no sangue periférico normal ou ligeiramente aumentada, com linfopenia e, em alguns casos, anemia [16].
- Hiponatremia em alguns doentes, particularmente, naqueles com encefalite.
- Exame citoquímico do líquor: pleocitose (30-100 células/µl), geralmente, com predomínio de linfócitos, proteinorraquia aumentada (80-105 mg/dl) em todos os doentes e glicorraquia normal [5,16,17].
- A tomografia computorizada cranioencefálica não revela sinais de doença aguda e a ressonância magnética nuclear pode ser normal durante o período inicial de encefalite. A partir do 8º dia de doença, começam a ser visíveis sinais de envolvimento progressivo da substância cinzenta profunda, na ressonância magnética nuclear [16].

TRATAMENTO

Até há data, não há fármacos comprovadamente eficazes in vivo no tratamento da infecção por VNO [5,16].

O tratamento inclui medidas de suporte, muitas vezes em regime de internamento, com administração endovenosa de soros, correcção electrolítica, suporte ventilatório, quando indicado, e prevenção das infecções secundárias, nomeadamente, nosocomiais nos doentes internados.

A Ribavirina, em altas doses, e o interferão alfa 2b mostraram alguma actividade in vitro contra o VNO, mas não há estudos controlados que confirmem a eficácia

destes fármacos, ou de outros (corticosteróides, imunoglobulinas, anticonvulsivantes, agentes osmóticos) no tratamento da encefalite por este vírus [5,16, 21].

PREVENÇÃO

Na ausência de uma vacina humana eficaz, a prevenção da infecção por VNO, nos humanos, repousa em duas estratégias fundamentais [17]:

1. Redução do número de insectos vectores através de acções tomadas por autoridades de saúde pública e municipais, com o objectivo de eliminar os criadouros, controlar o desenvolvimento das larvas dos mosquitos (larvicidas químicos ou biológicos) e reduzir o índice de anofelismo (pulverização do meio ambiente com insecticidas)
2. Prevenção da picada dos insectos em humanos através de:
   a. Aplicação de repelentes contendo dimetilmetatoluamida (DEET) numa concentração entre 20% e 50%, que deve ser repetida de acordo com a concentração do princípio activo [22, 23]:
      i. Produtos contendo DEET numa concentração de 23,8% asseguram, em média, 5 horas de protecção contra a picada dos mosquitos, daí que a aplicação do repelente deva ser efectuada de 5/5 horas.
      ii. Produtos contendo DEET numa concentração de 20% oferecem uma protecção de, aproximadamente, 4 horas contra a picada dos mosquitos, pelo que a aplicação do repelente está preconizada em cada 4 horas.
      iii. Produtos contendo DEET numa concentração de 6,65% a protecção contra a picada dos mosquitos é de cerca de 2 horas, daí que a aplicação do repelente deva ser efectuada de 2/2 horas. Esta é a concentração de DEET mais adequada para as crianças de tenra idade.
      iv. As crianças não deverão aplicar repelentes com concentrações de DEET superiores a 10%.
      v. Não está recomendada a aplicação de repelentes nas crianças com idade inferior a 2 meses [24].
   b. Evicção dos locais onde os mosquitos vectores picam mais frequentemente o homem, particularmente, durante o entardecer e o amanhecer [5,14,17].
   c. Utilização de meios de protecção física tais como roupa adequada para diminuir a exposição corporal à picada dos insectos (camisas de manga comprida, calças,...), uso de redes de protecção nas janelas das casas, uso de redes mosquiteiras correctamente colocadas sobre o leito (muito úteis sobretudo para as crianças a quem não se pode aplicar repelentes) [5,14,17].

O FUTURO

Face aos múltiplos factores (virulência do agente, abundância de hospedeiros, diversidade de vectores, condições climáticas) envolvidos na transmissão do VNO, prever qual será a evolução da infecção no nosso, como noutros países, é pura futurologia [25]. A avassaladora expansão do VNO nos Estados Unidos da América, após a sua introdução neste país há escassos 5 anos, bem evidenciada nos mapas que nos são apresentados por Petersen e Hayes [26], é motivo de espanto e de alguma inquietação; estudos serológicos permitem estimar que cerca de 940000 pessoas tenham sido infectadas e que 190000 tenham apresentado manifestações clínicas resultantes desta infecção.

Indiscutivelmente, condições favoráveis à sua implantação existem em regiões de Portugal, particularmente no sul, mas apenas uma vigilância atenta das autoridades de saúde humana e veterinária poderão determinar a importância que este vírus pode vir a ter entre nós. A circunstância de ser conhecida a sua presença no país desde há longos anos, sem que haja conhecimento de casos humanos ou em equinos em número preocupante, é um facto de alguma maneira tranquilizador.

BIBLIOGRAFIA

1- Gould LH, Fikrig E. West Nile virus: a growing concern? J Clin Invest 2004;113: 1102-7.
2- ICTVdB - The Universal Virus Database, version 3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/
3- Filipe AR. Flavivirus. In: Ferreira WFC, Sousa ICF, eds. Microbiologia. Lisboa: Lidel; 2002; p. 279-285.
4- Kramer LD, Bernard KA. West Nile virus in the western hemisphere. Curr Opin Infect Dis. 2001;14:519-25.
5- Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. Lancet Infect Dis 2002; 2:519-29.
6- Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever- a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. Emerg Infect Dis 1999;5:643-50.
7- Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:147-156.
8- Durand JP, Simon F, Tolou H. West Nile virus: in France again, in humans and horses. Rev Prat 2004;54:709-710.
9- Filipe AR. Anticorpos contra vírus transmitidos por artrópodos - arbovirus do grupo B - em animais do sul de Portugal. An Esc Nacl Saude Publica Med Trop (Lisb) 1967;1:197-204.
10- Filipe AR. Isolation in Portugal of West Nile virus from Anopheles maculipennis mosquitoes. Acta Virol 1972;16:361.
11- Filipe AR, Andrade HR. Arbovirus in the Iberian peninsula. Acta Virol 1990; 34:587-591.
12- Direcção Geral da Saúde. Medidas de Prevenção da Infecção por vírus do Nilo Ocidental. Nota informativa de 10-08-2004.
13- Petersen LR, Marfin AA, Gubler DJ. West Nile virus. JAMA 2003 ;290:524-8.
14- Direcção Geral da Saúde. Vigilância Epidemiológica da infecção por vírus do Nilo Ocidental. Circular Normativa 16/DT 2004:1-13.
15- Perra A, Zientra S, Murgue B, et al. La surveillance du virus West Nile en France 2001. BEH 2002;33:161-163.
16- Gea-Banacloche J, Johnson RT, Bagic A, et al. West Nile Virus: Pathogenesis and Therapeutic Options. Ann Intern Med 2004;140:545-553.
17- Peterson LR, Marfin AA. West Nile Virus: A Primer for the Clinician. Ann Intern Med 2002; 137:173-79.
18- Watson JT, Pertel PE, Jones AM, et al. Clinical Characteristics and Functional Outcomes of West Nile Fever. Ann Intern Med 2004; 141:360-365.
19- Tyler KL. West Nile virus infection in the Unites States. Arch Neurol 2004;61: 1190-1195.
20- Kapoor A H, Signs E K, Somsel A P, Downes A FP, Clark A PA, Massey A JP. Persistence of West Nile Virus (WNV) IgM antibodies in cerebrospinal fluid from patients with CNS disease. J Clin Virol. 2004; 31:289-291.
21- Haley M, Reller AS, Fowler D, et al. The Role for Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of West Nile Virus Encephalitis. Clin Infect Dis 2003;37:e88-90.
22- Fradin MS. Mosquitoes and Mosquito Repellents: A Clinician's Guide. Ann Intern Med 1998; 128:931-40.
23- Fradin MS, Day JF. Comparative Efficacy of Insect Repellents Against Mosquito Bites. N Engl J Med 2002; 347:13-18.
24- American Academy of Pediatrics. Follow Safety Precautions When Using DEET on Children. Accessed November 24, 2004, at http://www.aap.org/family/wnv-jun03.htm
25- Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, et al. West Nile virus: where are we now? Lancet Infect Dis 2004; 4: 547-56.
26- Petersen LR, Hayes EB. Westward ho- the spread of West Nile Virus. N Engl J Med 2004; 351: 2257-59.

Bolsa de Estudo

para projecto de investigação sobre Sida e Tuberculose

Com o apoio de clínicos do Hospital de Santa Maria e da Faculdade de Medicina de Lisboa, a Prof. Emília Valadas concretizou um projecto de investigação baseado na relação entre a tuberculose e a SIDA que lhe valeu a concessão da 3ª edição da Bolsa de Estudo "Prof. Doutor Carvalho Araújo - Abbott Virologia", no valor de 10 mil Euros.



No passado dia 1 de Dezembro, numa cerimónia que decorreu no Hotel Sheraton, em Lisboa, foi atribuída a primeira Bolsa de Estudo "Prof. Doutor Carvalho Araújo - Abbott Virologia" à Prof. Emília Valadas, pelo seu projecto de investigação na área da SIDA e da tuberculose, denominado "Diagnóstico, resposta à terapêutica e risco de reactivação de tuberculose em indivíduos infectados por VIH, baseado na enumeração de linfócitos T específicos". O prémio, no valor de 10 mil Euros, foi entregue no âmbito das Comemorações do Dia Mundial da Luta Contra a SIDA, e constituiu uma justa recompensa pelo contributo da Prof. Emília Valadas para a valorização do diagnóstico da tuberculose em pessoas infectadas com o VIH. Para o desenvolvimento do seu trabalho, a autora contou com o apoio do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, dirigido pelo Prof. Francisco Antunes, e do Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, sob orientação do Prof. Melo Cristino, que sustentaram esta investigação e para os quais aqui deixamos uma palavra de apreço e reconhecimento.

Entre outras personalidades, estiveram presentes na cerimónia o Prof. António Meliço-Silvestre, Encarregado de Missão da Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA e Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas (SPDI), o Prof. Saraiva da Cunha, vice-presidente da SPDI, o Prof. Doutor Carvalho Araújo, cujo nome inspirou a criação desta Bolsa de Estudo, e Luís Filipe Ramos, representante do Abbott Laboratórios, Lda, que em boa hora decidiram apoiar a SPDI na instituição deste prémio. Na ocasião, o presidente da SPDI teve oportunidade de manifestar a sua confiança no trabalho da galardoada: "Estou certo que este projecto na área da co-infecção VIH/tuberculose vai ser aproveitado com a maior profundidade científica e, talvez, ser o fulcro da investigação conducente a provas universitárias a que Emília Valada se poderá vir a propor...". Também o Prof. Doutor Carvalho Araújo felicitou a autora "deste original, valioso e promissor projecto de investigação científica (no âmbito da valorização do diagnóstico da tuberculose em doentes infectados pelo VIH) - a Prof. Emília Valadas - colega que muito estimo e admiro pelas suas excepcionais qualidades profissionais, científicas, pedagógicas e humanas".

Tuberculose e SIDA: a dupla epidemia

A distinção de um projecto nacional de investigação que relaciona a SIDA e a tuberculose com uma Bolsa de Estudo assume especial significado no momento em que ocorre, pois Portugal enfrenta uma situação preocupante derivada da dupla epidemia – SIDA/tuberculose –, cujo número de doentes atingiu um nível substancialmente elevado no nosso País. Para o Prof. António Meliço-Silvestre, em Portugal, "que ocupa um dos últimos lugares do primeiro Mundo", o caso da SIDA "é um anátema que custa a ultrapassar". Na intervenção que fez durante a cerimónia de entrega do prémio, o presidente da SPDI recordou outros locais em que a "nova peste", termo que também utilizou para definir a SIDA, fez sentir os seus efeitos de forma particularmente dramática, como "a Suazilândia, onde 40% da população já foi contaminada, num horrendo de consequências humanas". A associação da infecção pelo VIH à tuberculose surge quase automaticamente, porque às dificuldades de diagnóstico e terapêuticas desta última, juntam-se formas de apresentação da SIDA particularmente graves, relacionadas com o fenómeno da multi-resistência aos medicamentos antibacilares que co-existem na população seropositiva.



Caracterização genotípica de uma estirpe endémica de Acinetobacter Baumannii:

Disseminação intra e inter-hospitalar

G. da Silva[1], M. Correia[2], T. Semedo[3], J. Quaresma[4], L. M. Lito[4], J. Melo Cristino[4], M. J. Salgado[4], O. Araújo[5], O. Chantre[5], J. Marques[5], M. A. Pessanha[6], F. Martins[6], L. Peixe[7], R. Tenreiro[3], A. Duarte[2]*

1 Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Coimbra; 2 Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Lisboa; 3 Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Lisboa; 4 Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Medicina, Hospital Santa Maria, Lisboa; 5 Laboratório de Microbiologia, Hospital São José, Lisboa; 6 aboratório de Microbiologia, Hospital São Francisco Xavier, Lisboa; 7 Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Porto.

RESUMO

Durante três anos, 236 isolados de Acinetobacter baumannii foram recolhidos de pacientes e amostras ambientais de seis hospitais portugueses. Todos os isolados apresentavam o mesmo perfil de multiresistência (b-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas), apresentando susceptibilidade à polimixna B. O principal objectivo deste estudo foi avaliar a relação clonal entre estes isolados. Utilizaram-se três métodos moleculares de tipificação: PFGE, M13-PCR e MSP-PCR. Por PFGE observou-se um perfil predominante, designado perfil A, que se subdividiu em A1, A2, e A3 de acordo com a variação de uma banda. O perfil A foi depois subdividido pelos resultados do M13-PCR em três perfis a, b e c. O método MSP-PCR não mostrou capacidade suficientemente discriminatória relativamente aos outros dois métodos, uma vez que apenas se observou um perfil, designado I, entre os isolados. Este estudo mostrou que a técnica M13-PCR pode ser usada em estudos epidemiológicos com resultados satisfatórios, obtidos mais rapidamente, em relação ao PFGE. De acordo com os resultados obtidos com os três métodos de tipificação, PFGE, M13-PCR e MSP-PCR, verificou-se existência do mesmo "clone" disperso entre os seis hospitais. Os resultados sugerem a transmissão intra e inter-hospitalar de uma estirpe endémica de A. baumannii e realçam a necessidade de implementar medidas eficazes de controlo da infecção nosocomial.

ABSTRACT

During a period of three years, 236 isolates of Acinetobacter baumannii obtained from patients and environmental samples were recovered in six Portuguese hospitals. All strains exhibited a similar multiresistance pattern, namely to b-lactam, aminoglycosides and quinolones. Only polymyxin B displayed consistent activity. The aim of this study was to determine the clonal relatedness of these A. baumannii isolates. Three molecular typing methods were used: PFGE, M13 PCR and MSP-PCR. Using PFGE, one pattern A was observed. Intraprofile subdivision A1, A2, A3 was made in according single-band variations of the core pattern A. The pattern A were also further subdivided by M13-PCR into three group a, b, c. MSP-PCR didn't show enough discriminatory power because only one pattern I was identified among A. baumannii isolates. Taking into account the PFGE profile A1, the M13-PCR fingerprint a1, and MSP-PCR pattern I a clonal origin was verified among A. baumannii isolates. This study has demonstrated that M13-PCR could be used in routine, due to the results obtained compared to those of PFGE. The results suggest the intra and interhospital transmission of a multiresistant endemic strain of A. baumannii and emphasize the challenge of controlling the spread of these organisms.

INTRODUÇÃO

Os microrganismos do género Acinetobacter encontram-se amplamente distribuídos na natureza, fazendo parte da flora comensal da pele de alguns indivíduos [1,2]. Algumas estirpes são especialmente resistentes a condições de dessecação, conseguindo sobreviver durante dias no meio ambiente, o que pode contribuir para o aparecimento e persistência de surtos infecciosos nosocomiais [1].

Nos últimos anos, vários estudos têm revelado um aumento da infecção nosocomial devida a Acinetobacter baumannii, especialmente em Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) e Unidades de Queimados (UQs) [1,3,4]. Muitos pacientes estão apenas colonizados, mas o debilitado estado imunológico de muitos deles, propicia o desenvolvimento de infecções. A transmissão entre doentes é facilitada pela capacidade de Acinetobacter spp.



permanecer nas mãos do pessoal clínico e no ambiente inanimado 3.

Durante a ocorrência de surtos infecciosos é importante determinar a relação clonal entre os isolados bacterianos de forma a tomar medidas de controlo da disseminação da infecção. Vários métodos têm sido usados para realizar a tipificação de isolados de Acinetobacter spp. Os métodos moleculares, como a análise dos perfis de macro-restrição de DNA cromossomal seguida de electroforese em gel de agarose em campo pulsado (PFGE) e as impressões digitais de DNA geradas pela reacção de amplificação em cadeia (PCR), são os que melhores resultados apresentam 1,4-9.

No final de 1998, um aumento do número de infecções nosocomiais devido a A. baumannii ocorreram em seis hospitais portugueses, quer como casos isolados, quer como surtos. Todos os isolados apresentavam resistência a vários agentes antimicrobianos, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, quinolonas e aminoglicosídeos. Assim, o principal objectivo deste estudo foi determinar a relação clonal entre os isolados de A. baumannii multiresistentes recolhidos destes hospitais com diferente localização geográfica e avaliar a disseminação intra e inter-hospitalar destes isolados, utilizando como métodos de tipificação a análise por PFGE e dois métodos de PCR, um com o "primer" M13 (M13-PCR) e o outro com "primers" micro-satélites (MSP-PCR). Este último método nunca foi utilizado na tipificação de Acinetobacter spp., tendo sido incluído com o intuito de conhecer a sua capacidade discriminatória entre estirpes face aos outros métodos já descritos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estirpes bacterianas

Duzentos e trinta e seis isolados de A. baumannii foram recolhidos de seis hospitais localizados em Lisboa, Coimbra, Caldas da Rainha e Setúbal. No Hospital de Santa Maria (HSM), em Lisboa, foram recolhidos 108 isolados entre Outubro de 1998 e Setembro de 2000. Durante o período compreendido entre Fevereiro 1999 e Março de 2001 foram recolhidos 70 isolados do Hospital São Francisco Xavier (HSFX), enquanto do Hospital São José (HSJ) de Lisboa foram recolhidos 43 isolados durante o mês de Agosto de 2000. Sete isolados dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), foram recolhidos da Unidade de Queimados, durante um surto, entre Janeiro e Março de 2000. Dos restantes 8 isolados, 5 foram identificados de doentes internados na UCI do Hospital São Bernardo (HSB) de Setúbal, e três do Hospital das Caldas da Rainha (HCR).

Entre os 236 isolados, 215 foram recolhidos de amostras clínicas de diferentes pacientes hospitalizados em várias enfermarias (Tabela 1). Os restantes 21 isolados foram obtidos de estudos de colonização realizados em dois hospitais (HSJ e HSFX): 15 recolhidos do tracto superior respiratório e tracto gastro-intestinal de doentes do HSJ, e os restantes 6, obtidos da mão de um elemento do pessoal clínico, do meio ambiente (grades da cama e roupa da cama) e de doentes internados numa UCI do HSFX.

Todos os isolados foram identificados pelo Vitek System e API 20NE System (Bio Mérieux, Marcy L'Étoile, França). Tendo em consideração o elevado número de isolados e as características fenotípicas similares, apenas alguns isolados de cada hospital foram identificados pelo método molecular ARDRA (Amplified DNA Restriction Analysis), conforme metodologia descrita por Grundmann et al.6

Testes de susceptibilidade

O estudo de susceptibilidade aos agentes antimicrobianos foi realizado pelo método de difusão em disco em gelose Mueller-Hinton de acordo com as normas de NCCLS10. Os antimicrobianos testados foram: b-lactâmicos (amoxicilina,

Tabela I - Distribuição das 215 estirpes de *A. baumannii* isoladas de produtos biológicos de doentes internados nos vários serviços dos seis Hospitais Portugueses

Hospital (N.º de isolados)	Serviços	Produtos biológicos					N.º de isolados
		Secreção Brônquica	Sangue	Urina	Pus	Cateter	
HSM (108)	Cirurgia	7	6	4	8		25
	Medicina	15	4	17	1	1	38
	UCIs	31	6	5	2	1	45
HSFX (64)	Cirurgia	1	1				2
	Medicina	8		10		1	19
	UCIs	25	4	8	2	4	43
HSJ (28)	Cirurgia	2		2			4
	Medicina	2					2
	UCIs	8		3	8	3	22
HUC (7)	Unidade de Queimados		3		4		7
HSB (5)	Medicina	1			1		2
	UCIs	1			2		3
HCR (3)	UCIs			3			3

HSM - Hospital Santa Maria; **HSFX** - Hospital S. Francisco Xavier; **HSJ** - Hospital S. José; **HUC** - Hospitais da Universidade de Coimbra; **HSB** - Hospital S. Benardo (Setúbal); **HCR** - Hospital das Caldas da Rainha
UCIs - Unidades de Cuidados Intesivos

amoxicilina-ác. clavulânico, ticarcilina, ticarcilina-ác. clavulânico, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, cefuroxima, ceftriaxona, cefpiroma, cefepima, cefotaxima, ceftazidima, aztreonamo, imipenemo e meropenemo), aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), quinolonas (ácido nalidíxico, norfloxacina e ciprofloxacina) e polimixina B.

As concentrações mínimas inibitórias (CMIs) de catorze b-lactâmicos foram determinadas pelo método de E-teste (AB Biodisk, Solna, Suécia), nomeadamente amoxicilina, amoxicilina-ác. clavulânico (2:1), ticarcilina, ticarcilina-ác. clavulânico (2 mg/mL), piperacilina, piperacilina-tazobactam (4 mg/mL), ampicilina-sulbactam (2:1) cefoxitina, ceftriaxona, ceftazidima, cefpiroma, cefepima, aztreonamo e imipenemo.

Electroforese em gel de agarose em campo pulsado (PFGE)

Noventa e quatro isolados foram seleccionados para análise dos perfis de restrição do DNA cromossomal com a enzima de restrição ApaI (New England Biolabs) e obtidos por PFGE, realizado como descrito previamente[11]. Foram incluídos os isolados recolhidos do pessoal clínico e meio ambiente. Os fragmentos de restrição foram separados por electroforese em gel de agarose a 1% em tampão TBE 0,5x, pH 8,0 (45mM Tris-HCl, 45 mM ácido bórico, 1 mM EDTA) num aparelho CHEF DRII (Bio-Rad) a 200V a 15 ºC durante 24h, com pulsos de 5 a 15 s. Os geis foram corados com brometo de etídio. Utilizou-se como padrão de peso molecular o MidRange II PFG Marker (New England Biolabs). Os resultados obtidos foram interpretados de acordo com os critérios descritos por Tenover et al. [12]

Tipificação por PCR

Os mesmos isolados foram estudados por métodos de tipificação baseados na reacção de amplificação em cadeia (PCR). Para o M13-PCR foi usado como oligonucleótido ou "primer" iniciador uma região interna do bacteriófago M13, usando-se as mesmas condições de amplificação de Grundmann et al.[6]

Para o MSP-PCR as sequências repetitivas do DNA foram amplificadas usando um conjunto de três "primers": "primer" A - 2MS (YTAGCAGCAGCAGCAGC), "primer" B - (GACA)5 e "primer" C - (GTGC)4. As amplificações decorreram num termociclador Thermo RoboCycler (Stratagene) em tubos de 0,2 ml com mistura (25 ml cada) contendo tampão PCR 1X, 2,5 mM MgCl2, 0,2 mM de dNTPs, 50 pmol de cada "primer" e 2 U de Taq DNA polimerase (Gibco BRL). As reacções de amplificação decorreram nas seguintes condições: ciclo inicial de 94ºC/3 min, 35 ciclos de 94ºC/1 min, 50ºC/1 min, 72ºC/2 min e uma extensão final de 72ºC/7 min. Uma alíquota de 10 ml da mistura de amplificação foi misturada com 1 ml de tampão de carga e separada por electroforese em gel agarose a 1% em TBE 0.5x, pH 8,0 a 90 volts durante 2 horas e 30 min. Os geis foram corados com brometo de etídio e fotografados.

RESULTADOS

Identificação

Todos os isolados foram classificados no complexo Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii pelos métodos de identificação fenotípicos. Por ARDRA os isolados foram identificados como A. baumannii, mostrando um perfil de bandas igual ao da estirpe tipo A. baumannii ATCC 19606T.

Infecção e colonização

A Tabela 1 mostra a distribuição dos 215 isolados clínicos de A. baumannii provenientes de várias enfermarias de seis hospitais. Cento e vinte e três (57,2 %) foram encontrados em UCIs, enquanto, os restantes 92 foram isolados nas enfermarias de Medicina Interna e Cirurgia. Cinquenta e duas estirpes (24,2%) foram isoladas de urinas, 24 (11,2%) de hemoculturas, 101 (47%) de expectorações e secreções brônquicas e as restantes 38 (17,7 %) de outros produtos biológicos.

No HSJ foi implementado um estudo epidemiológico na Unidade de Neurocirurgia, onde foram estudados 20 doentes, nos quais já tinham sido encontrados isolados de A. baumannii. Onze destes pacientes apresentavam A. baumannii no tracto respiratório superior e/ou tracto digestivo, num total de 15 isolados (fos-

Tabela II - Distribuição dos 94 isolados, representativos das 236 estirpes multiresistentes de A. baumannii encontradas em seis Hospitais Portugueses, de acordo com os perfis obtidos pelas técnicas moleculares de tipificação PFGE and M13-PCR

Hospital*	N.º isolados	Data da Colheita (mês/ano)	PFGE** / M13-PCR***							
			A1/a1	A1/b1	A2/a1	A2/b2	A2/c	A3/a1	A3/a2	A3/a3
HSM	38	10/98 - 9/00	37					1		
HSFX	20	2/99 - 3/01	13					2	1	4
HSJ	21	8/00	14	1	4	1	1			
HUC	7	1-3/99						7		
HSB	5	7-9/00	5							
HCR	3	11/99 - 2/00	3							

* **HSM** - Hospital Santa Maria; **HSFX** - Hospital S. Francisco Xavier; **HSJ** - Hospital S. José; **HUC** - Hospitais da Universidade de Coimbra; **HSB** - Hospital S. Benardo (Setúbal); **HCR** - Hospital das Caldas da Rainha

** **PFGE** - Electroforese em gel de agarose em campo pulsado *** **M13-PCR** - Reacção de amplificação em cadeia (PCR) com primer M13

sas nasais n=7; garganta n=2, recto n=6). Também no HSFX, do estudo efectuado numa Unidade de Cuidados Intensivos Médicos, verificou-se a existência de dois isolados identificados das colheitas ao meio ambiente (grades da cama e respectiva roupa), um isolado das mãos de um elemento do pessoal clínico e três isolados recolhidos da garganta e espaço interdigital de três dos 6 doentes internados nesta Unidade.

Perfis de susceptibilidade

Todos os isolados apresentavam o mesmo perfil de multirresistência, incluindo resistência aos b-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas, apresentando apenas susceptibilidade à polimixina B. As CMIs obtidas confirmaram a elevada resistência observada aos b-lactâmicos. Para a associação ampicilina-sulbactam e cefepima as CMIs estavam compreendidas entre 32 e 96 mg/L. A CMI do imipenemo era superior a 32 mg/L, sendo as CMIs para os restantes b-lactâmicos superiores a 256 mg/L.

Perfis de restrição do DNA cromossomal

Após a análise dos perfis de restrição do DNA cromossomal por PFGE verificou-se um único perfil, denominado perfil A. No entanto alguns isolados apresentaram variações em uma ou duas bandas relativamente ao perfil A e foram designados arbitrariamente A1, A2, e A3, como mostra a Figura 1. De acordo com a Tabela 2, o perfil A1 (Fig. 1, linhas 1 a 6) predominava entre os isolados de A. baumannii identificados em cinco hospitais, com excepção dos da UQ dos HUC, que exibiam o perfil A3 (Fig. 1, linhas 7 a 11). Este perfil A3 também foi encontrado nos isolados recolhidos no estudo epidemiológico do HSFX. Neste hospital, apesar deste perfil ser mais frequente no final do estudo, foi também observado no início, em conjunto com o perfil A1. Em contraste, no HSM o perfil A3 foi apenas observado num isolado recolhido da expectoração de um doente internado numa Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios. Os quinze isolados, encontrados no estudo de colonização efectuado aos 20 doentes no HSJ, distribuíram-se pelos perfis A1 e A2, coincidentes com os perfis dos isolados identificados na urina, pus e/ou expectoração dos respectivos doentes.

Perfis electroforéticos obtidos por PCR

Pelo método M13-PCR obtiveram-se três perfis de bandas de DNA diferentes designados a, b e c (Fig. 2). Os perfis a e b foram ainda subdivididos nos grupos a1/a2/a3 e b1/b2 com base nas variações de uma banda relativamente ao perfil mais comum. De acordo com a Tabela 2, o perfil a1 foi encontrado em 86 isolados (91,5%) e em todos os hospitais, enquanto os restantes distribuíram-se minoritariamente pelos hospitais HSJ e HSFX .

Para cada um dos "primers" A, B e C usados no MSP-PCR apenas se observou um perfil, denominado I, como mostra a Figura 3.

CONCLUSÕES

Durante um período de três anos, um número significativo de infecções e/ou colonizações associadas a estirpes multiresistentes de A. baumannii foi observado em seis hospitais portugueses. Este facto sugeriu a ocorrência de um ou mais surtos infecciosos em cada hospital.

O presente estudo mostrou que o perfil de resistência aos antibióticos observado entre os isolados era concordante com os perfis determinados por PFGE e pelas técnicas de amplificação por PCR (M13-PCR e MSP-PCR). O antibiograma poderá contribuir na diferenciação de estirpes en-

volvidas num surto, especialmente se surgir um novo fenótipo de resistência[13]. Contudo, os resultados do anti-biograma devem ser interpretados com cuidado uma vez que diferentes estirpes podem mostrar o mesmo antibiograma [13,14].

Os isolados incluídos neste estudo foram caracterizados por PFGE e mostraram um único perfil, designado perfil A. Com base na diferença de uma ou duas bandas, os perfis foram agrupados posteriormente em A1, A2 e A3, sugerindo que os isolados dos vários hospitais estavam estreitamente relacionados entre si, segundo os critérios descritos por Tenover et al[12]. A análise de perfis de macro-restrição obtidos por PFGE tem sido descrita como o método de tipificação mais discriminatório e tem sido utilizada na caracterização epidemiológica de várias espécies bacterianas inclusive Acinetobacter spp.[1,8]. É, no entanto, um método moroso e dispendioso[15]. Com o intuito de se encontrar um método alternativo de fácil execução, de modo a ser implementado nos laboratórios hospitalares, usaram-se duas técnicas baseadas na reacção de amplificação em cadeia (PCR) com diferentes "primers": MSP-PCR e M13-PCR.

Na técnica de MSP-PCR, os "primers" usados neste estudo, os motivos poli-tetranucleótidos, nunca foram ensaiados na tipificação de Acinetobacter spp., mas têm sido utilizados na tipificação de Haemophilus influenza e de diferentes espécies de fungos[16,17]. Quando as sequências repetidas são pequenas (entre 1 a 6 nucleótidos) é frequentemente aplicado o termo "short sequence repeats" (SSRs), embora estas sequências tenham sido inicialmente denominadas micro-satélites, MS[18]. Várias sequências repetidas de DNA têm sido encontradas em diversos microrganismos. As SSRs podem estar dispersas pelo genoma ou localizadas num determinado local "fixo". As unidades repetitivas de um determinado locus variam em número de estirpe para estirpe e estão envolvidas em mecanismos de regulação de genes. No presente trabalho, este método não revelou poder discriminatório suficiente entre os isolados de A. baumannii em estudo, dado

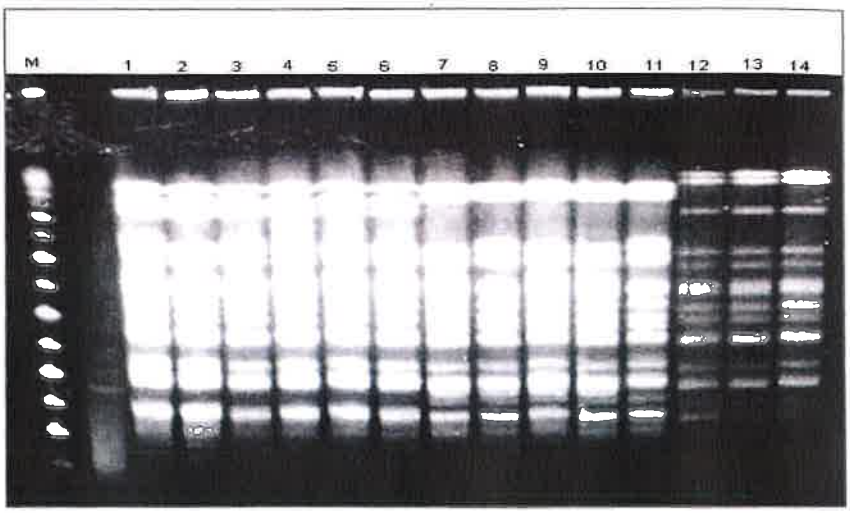


Figura 1

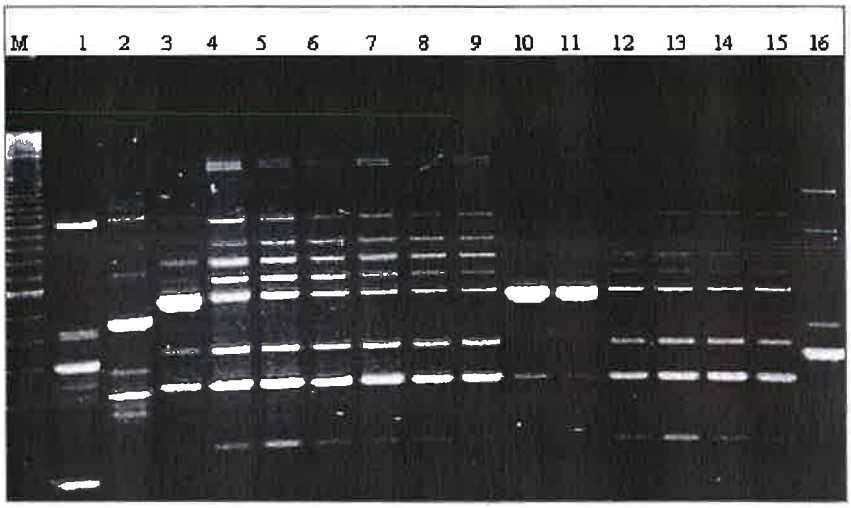


Figura 2

que apenas se observou um perfil para cada um dos "primers" utilizados.

A técnica M13-PCR baseia-se na amplificação de sequências conservadas existentes no DNA genómico com um único "primer" M13. A análise do perfil electroforético permitiu observar bandas distintas, com apenas um número reduzido de bandas secundárias, o que facilitou a comparação dos perfis electroforéticos. Este resultado está em acordo com os obtidos por Grundmann et al.[6] que compararam os resultados obtidos com o "primer" M13 e com outros "primers" (DAF4, REP1+REP2 e ERIC-2). Entre os isolados A. baumannii foi possível observar três perfis (a, b e c), dos quais o perfil a foi predominante. Esta técnica mostrou um poder discriminatório superior ao MSP-PCR e os resultados podem ser obtidos em 48h.

Numerosos estudos de surtos causados por Acinetobacter spp. multiresistentes envolvem um único hospital[4,5,9]. Apenas no Brasil e nos Estados Unidos foi detectada a presença de A. baumannii em vários hospitais simultaneamente[7,19]. O presente estudo demonstrou a disseminação de um clone de A. baumannii multiresistente nos seis hospitais portugueses, provavelmente facilitada pela transferência de doentes entre Hospitais Centrais e Distritais e vice-versa. A estirpe responsável pelos surtos nos vários hospitais, não estava confinada a um serviço, com excepção dos HUC, on-

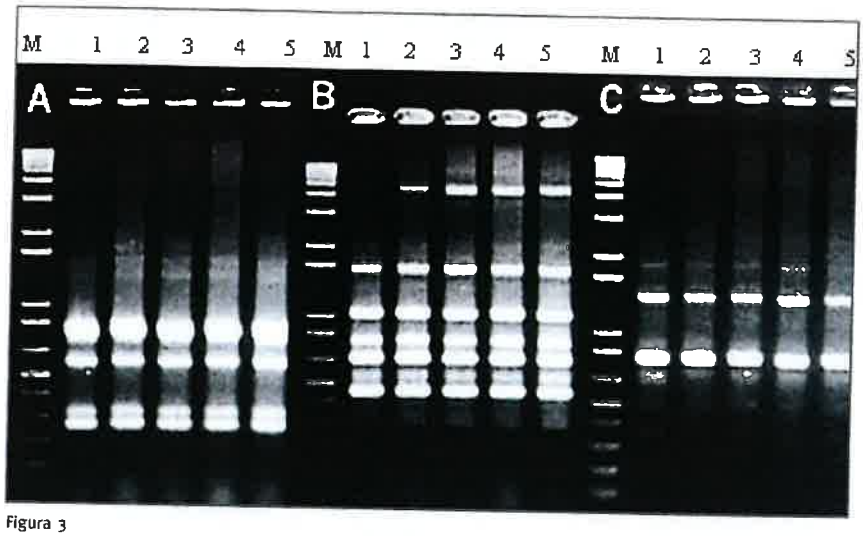


Figura 3

de se identificou na UQ, até Março de 1999. A transferência de pacientes de UCIs (57,2% dos isolados foram encontrado em UCIs) para outros serviços poderá contribuir para a disseminação intra-hospitalar deste clone.

A colonização por Acinetobacter spp. em indivíduos não hospitalizados é normalmente baixa. Em contraste, os doentes hospitalizados apresentam uma maior percentagem de colonização especialmente durante surtos infecciosos1. Apesar de terem sido implementadas medidas de controlo da infecção, a disseminação intra e inter-hospitalar das estirpes de A. baumannii poderá ser justificada pelo facto das estirpes serem multiresistentes o que permite a colonização dos doentes, com a subsequente contaminação do pessoal hospitalar e das superfícies ambientais.

Em conclusão, o presente estudo mostra a emergência de infecções nosocomiais devidas a uma estirpe endémica multiresistente de A. baumannii. Por três métodos de tipificação, PFGE, M13-PCR e MSP-PCR, foi possível demonstrar a disseminação clonal intra e inter-hospitalar em seis hospitais portugueses durante três anos, o que indica a necessidade de contínuos estudos epidemiológicos, incluindo a caracterização molecular de estirpes nosocomiais, de forma a implementar medidas efectivas de controlo da infecção hospitalar.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Directores dos Laboratórios de Microbiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Caldas da Rainha e Setúbal pela cedência dos isolados. Este estudo foi parcialmente suportado financeiramente pelo "Programa de Investigação Integrada" da Universidade de Lisboa e ADEIM (Associação para o Desenvolvimento do Ensino e Investigação da Microbiologia).

AUTOR CORRESPONDENTE

Aida Duarte, Laboratório de Microbiologia. Faculdade de Farmácia. Av. Forças Armadas 1649-019. Lisboa. Tel.:351 21 7946440. Fax: 351 21 7934212. E-mail: aduarte@ff.ul.pt.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. Clin. Microbiol. Rev. 1996; 9: 148-165.
2. Berlau J, Aucken H, Malnick H, Pitt T. Distribution of Acinetobacter species on skin of healthy humans. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1999; 18: 179-183
3. Forster DH, Daschner FD. Acinetobacter species as nosocomial pathogens. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17: 73-77.
4. Webster CA, Crowe M, Humphreys H, Towner KJ. Surveillance of an adult intensive care unit for long-term persistence of a multi-resistant strain of Acinetobacter baumannii. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17: 171-176.
5. Bou G, Cerveró G, Angeles Domínguez M, Quereda C, Martínez-Beltrán J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant Acinetobacter baumannii strain with a carbapenem hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in A. baumannii is not due solely to the presence of b-lactamases. J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 3299-3305
6. Grundmann HJ, Towner KJ, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Maher M, Seifert H, Vaneechoutte M. Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of Acinetobacter spp. J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 3071-3077.
7. Sader HS, Mendes CF, Pignatari AC, Pfaller MA. Use of macrorestriction analysis to demonstrate interhospital spread of multiresistant Acinetobacter baumannii in São Paulo, Brazil. Clin. Infect. Dis. 1996; 23: 631-634.
8. Seifert H, Schulze A, Baginski R, Pulverer G. Comparison of four different methods for epidemiology typing of Acinetobacter baumannii. J. Clin. Microbiol. 1994; 32: 1816-1819
9. Struelens MJ, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint WGV, van Belkum A. Nosocomial colonization and infection with multiresistant Acinetobacter baumannii: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. J. Hosp. Infect. 1993; 25:15-32
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2000 Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing, Ninth Informational Supplement M100-S9. NCCLS, Wayne, PA.
11. Maslow JN, Slutsky AM, Arbeit RD. Application of pulsed-field gel electrophoresis to molecular epidemiology. In Diagnostic molecular microbiology: principles and applications. Persing, D. H., Smith, T. F., Tenover, F. C. & White, T. J., Eds. 1993 pp. 563-572. American Society for Microbiology, Washington, D.C. Habor, N: Y:
12. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J. Clin. Microbiol. 1995; 33: 2233-2239..
13. Marcos MA, Abdalla S, Pedraza F, Andreu A, Fernandez F, Gomez-Lus R, Jimenez de Anta MT, Vila J. Epidemiological markers of Acinetobacter baumannii clinical isolates from a spinal cord injury unit. J. Hosp. Infect. 1994; 28: 39-48.
14. Barroso H, Freitas-Vieira A, Lito LM, Melo Cristino J, Salgado MJ, Ferreira H, Sousa JC, Soveral-Rodrigues G, Moura T, Duarte A. Survey of Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum b-lactamases at a Portuguese hospital: TEM-10 as the endemic enzyme. J. Ant. Chemother. 2000; 45: 611-616.
15. Olive Michael D, Bean P. Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms. Journal Clinical Microbiology 1999; 37, 1661-1669.
16. Martin F, Costa G, Delarmelle C, Diez J. Genomic fingerprinting of ectomycondrial fungi by microsatellite primed PCR, In Mycorrhiza Manual. Varme, A. Eds. pp. 1998; 463-474. Springer Berlin.
17. Van Belkum A, Scherer S, van Alphen L, Verbrugh H. Short-Sequence DNA Repeats in Prokaryotic Genomes. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1998; 62: 275-293
18. Van Belkum A. The role of short sequence repeats in epidemiologic typing. Curr. Op. Microbiol. 1999; 2: 306-311
19. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Himal L, Quale J. Endemic Carbapenem-Resistant Acinetobacter Species in Brooklyn, New York: Citywide Prevalence, Interinstitutional Spread, and Relation to Antibiotic Usage. Clinical Infectious Diseases 2000;



A Propósito das Doenças Infecciosas e da Virologia em Portugal no Início do Século XXI

Armindo R. Filipe

Investigador Coordenador aposentado do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, ex-director do Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas de Águas de Moura

RESUMO

Durante muitos anos foi generalizada a ideia de que as doenças infecciosas estavam em vias de ser eliminadas e como tal deixariam de constituir motivo de preocupação a curto prazo. Passariam, a exemplo do que acontecera com a varíola, a aguardar uma eventual erradicação. Cerca de cinquenta anos depois, todos os conceitos se alteraram. As doenças infecciosas das quais o vírus da imunodeficiência adquirida é o melhor exemplo, vieram mostrar que algumas destas doenças são difíceis de controlar. Por outro lado agora que agentes biológicos foram utilizados com sucesso na luta biológica, e foi possível construir "de novo", o vírus da poliomielite no laboratório, a preocupação acerca da erradicação dos agentes biológicos veio revelar-se sem sentido, pois será sempre necessário manter os planos de vacinação. Razão pela qual, alguns laboratórios, numa corrida contra o tempo, estão agora a preparar vacinas contra a varíola.

É neste contexto que se verifica que ao entrar no Século XXI, em Portugal, a Virologia não tem merecido a atenção especial a que tem direito, não só na formação científica nas Universidades e Institutos de investigação, mas também na preparação de projectos de investigação.

No entanto, em outros países a investigação em Virologia já se revelou como sendo do maior interesse, pela contribuição que os trabalhos nesta área têm trazido para o progresso das Ciências em geral, facto bem evidente no vasto número de Prémios Nobel atribuídos em trabalhos científicos, ao longo do Século passado.

Nestas condições torna-se imprescindível pensar na preparação com alguma urgência, das novas gerações de jovens universitários portugueses de modo a estarem aptos para enfrentarem os novos desafios da infecciologia, que já se começam a desenhar no horizonte.

ABSTRACT

For many years the idea has been spread that infectious diseases were disappearing, and therefore no longer a cause for major concern. Now, fifty years after those ideas appeared for the first time, the HIV virus and other agents have shown that infectious diseases are far from being something from the past. Biological agents are now even ready to be used in warfare. Poliovirus has been synthesized in the laboratory and the whole plan of an eradication concept has to be changed and vaccination against viruses must continue.

In this context, entering the XXI century, virology in Portugal has not been given sufficient attention, not only in scientific education in universities and research centers but also in setting up industrial research projects.

By contrast, in other countries the funding of virology research has been clearly recognized as still being relevant. The contributions that work in this area has brought to the progress of sciences in general has been considerable, as indicated by the vast number of Nobel prizes awarded during the last century.

Under these conditions it is becoming vital to prepare the new generations of young Portuguese university students in order for them to be ready to approach the new challenges of infectious diseases which are already showing on the horizon.

Durante muito tempo, depois do final da II Guerra Mundial, poucos anos após a descoberta, aplicação e difusão do uso dos insecticidas na luta contra os artrópodos, houve um curto momento em que foi possível acreditar, que se podiam controlar as populações de mosquitos e como consequência, erradicar os agentes biológicos por eles transmitidos na natureza. Estava-se a pensar na malária e na febre amarela. Mas, logo a seguir quando se verificou a impossibilidade dessa concretização passou a aceitar-se que já era interessante em algumas regiões poder fazer diminuir as populações de artrópodos para níveis mais baixos. A partir de certa altura teve de se aceitar que um optimismo exagerado estava a conduzir a aventura do Homem para opções erradas. Hoje, considera-se que as ideas difundidas na época foram demasiado optimistas, e apenas abriram o caminho para situações quase catastróficas.

Do mesmo modo, a aplicação generalizada dos antibióticos, que ficou associada a todo um conjunto de sucessos de ordem clínica e sanitária alcançados nos mesmos anos, contribuiu para que houvesse momentos em que se chegou a por em dúvida a importância dos agentes infecciosos e do seu potencial como agentes de risco para a espécie humana. Os exemplos então presentes na memória de todos, quando se pensa no sucesso da luta contra a malária em Portugal e nos países da periferia do sul da Europa, a que se seguiu pouco depois a erradicação da varíola no Mundo. Estes factos contribuiram também de alguma maneira, para a expansão dum optimismo exagerado, que fez supor ser do interesse da Humanidade, a possibili-



dade de eliminação a curto prazo, de muitos outros agentes patogénicos para o Homem, e para os animais domésticos.

Contudo, o mais curioso de todo esse conjunto de situações, foi que cinquenta anos depois, logo após o virar do milénio, se começou a por em dúvida o interesse, a oportunidade, e até mesmo o risco pela gravidade que passou a constituir o facto de se erradicarem agentes infecciosos. Isto a partir do momento em que se começou a destacar a importância dos agentes biológicos poderem ser utilizados como armas. Mais grave ainda foi o facto de se ter verificado ser possível reconstruir no laboratório, agentes patogénicos para os quais durante alguns anos se tinha vindo a realizar um esforço internacional considerável, envolvendo somas avultadas, no sentido de se poder concretizar a sua erradicação na natureza, como foi o caso do vírus da poliomielite (1). No entanto para além de se manter o interesse na viabilidade da erradicação, continua a manter-se a necessidade de se continuarem os programas de vacinação, mesmo que os agentes sejam considerados como erradicados.

Ainda muito antes de estes factos serem do conhecimento geral, alguns políticos com responsabilidades, limitaram-se a acompanhar as ideias que pareciam ser as mais interessantes, mas como apesar de tudo tinham sido mal aconselhados cientificamente, pois tinham sido levados a pensar, no que nessa época, parecia ser "previsível", isto é, não só a contenção seria possível, mas também a erradicação de vários agentes causadores de doenças infecciosas, levou a consequente paragem dos programas de vacinação, a exemplo do que sucedera com o vírus da varíola. Agentes esses, que se continua a verificar que apesar de tudo continuam a contribuir para manter presentes e activas diversas pestilências dispersas pelo Mundo actual (5).

Após a erradicação da varíola, e do embandeirar em arco oficial dessa situação, que se considerou então como uma "victoria excepcional", aí estão agora alguns laboratórios a trabalharem a toda a velocidade na esperança de poderem ter rapidamente uma vacina disponível para a protecção das populações contra esse mesmo agente que tinha sido erradicado. Isto quando, há alguns anos atrás aceitava-se que após a erradicação do agente se partia do principio lógico, de que não havendo determinados agentes na natureza não fazia sentido ter vacinas disponíveis para proteger as populações, contra esses agentes. Hoje pelo contrário, aceita-se que apesar da erradicação, deve continuar a proceder-se á vacinação.

Ainda durante a segunda metade do Século XX, a própria Organização Mundial de Saúde, não conseguiu escapar a um clima de optimismo exagerado, quase contagiante, e criou "Programas" de tal modo positivos, que nessa altura davam como possível, ver o Planeta quase "limpo de agentes", isto, no passado ano de 2000 (10). Quase esquecendo que o Mundo é muito mais, do que a América do Norte e a Europa, regiões onde apesar de tudo, continuam a existir bolsas com problemas que por vezes quase parecem insolúveis, mas com os quais temos de nos habituar a conviver. Isto, para não falar nos dramas que parecem aproximar-se a passos largos, quando se pensa no que irá passar-se dentro de alguns anos como resultado do aquecimento global do planeta e da progressão imperturbável da SIDA, em África e no mundo. Sem esquecer de recordar os riscos que existem para a humanidade, quando se pensa nas consequências que poderão resultar da eventual introdução de agentes biológicos como armas, a usar em caso de conflito, ou simplesmente devido a actos de terrorismo.

O estado de euforia que esse movimento inicial de optimismo fomentou, após os

vários sucessos alcançados depois da II Guerra Mundial, contribuiu para criar uma atmosfera de sucesso aparente, que apenas permitiu para tornar sem interesse, de acordo com a estreita visão de alguns políticos, a necessidade de continuar a efectuar trabalhos básicos de investigação científica com os agentes de doença, nomeadamente em áreas de investigação necessitando de trabalhos mais detalhados acerca da epidemiologia desses mesmos agentes. Daí o reduzido envolvimento oficial no estudo de certos agentes infecciosos, que apesar de tudo começam agora a mostrar-se como podendo constituir ameaças da maior importância para a Saúde de algumas populações nas próximas décadas. Senão, meditemos no facto de que agentes infecciosos transportados naturalmente para a Europa Central, caso do vírus Usutu, terem conseguido espontaneamente, adaptar-se ás condições ecológicas existentes em algumas regiões, onde alguns vírus conseguiram com sucesso, adaptar-se biologicamente aos mosquitos existentes localmente, criando assim novos focos naturais de doença (13). Ou então pense-se nos riscos possíveis, a médio ou longo prazo, que podem resultar da entrada de novos vectores em territórios onde o homem tem vindo a criar e multiplicar "habitats" com as condições ecológicas favoráveis para o estabelecimento de nichos ecológicos de doença, caso do *Aedes albopictus*. Para além de muitos outros aspectos, estes factos acabaram por constituir uma excelente demonstração natural, de como muitas das situações do foro biológico se processam habitualmente na natureza. Isto independentemente da vontade do homem. Apesar de tudo, ao mesmo tempo iam aparecendo boas notícias, com novidades em termos de diagnóstico rápido.

No entanto não é fácil agora, nem parece apresentar-se com alguma viabilidade de sucesso, os investigadores virem falar destes problemas, depois de personalidades de grande prestígio e com responsabilidade política, terem vindo a público, durante anos sucessivos, falar nessa era que se aproximava a passos largos, limpa de agentes patogénicos, que parecia então já avistar-se no horizonte. Ideia que, diga-se de passagem, era facilmente aceite pela gene-alidade das populações, cansadas de viver ameaçadas por moléstias e pestes diversas.

Cinquenta anos depois, quando seria mais interessante vir dizer que a natureza estava de facto quase toda "limpa", ou pelo menos sob controlo, voltar a falar destes temas e fazer referência ao facto de que afinal nada do que se tinha afirmado era verdade, e que agora, cada vez mais, o Planeta se apresenta menos seguro, em termos de doenças infecciosas parece que de facto começa a ser aceite.

No inicio deste novo Século, razões de natureza diversa deram origem a que a situação relacionada com a presença dos agentes infecciosos começasse timidamente a ser revista. Primeiro foi necessário reconhecer e aceitar que, na realidade pouco do que tinha sido "previsto", há cerca de cinquenta anos atrás tinha de facto acontecido. Depois foram postas em evidência diversas situações em que os agentes causadores das doenças infecciosas mostraram indirectamente como tinham sido "forçados" a modificar alguns dos parâmetros que orientavam a sua sobrevivência na natureza. A resistência aos antibióticos, já parcialmente identificada, em parte esclarecida, apresenta-se neste momento como um dos dramas anunciados para as próximas décadas.

Os conhecimentos existentes acerca da ecologia, da epidemiologia, e da genética dos diferentes microrganismos, e como tal da história natural da doença, a que os mesmos podem dar origem, era há cinquenta anos atrás ainda em parte desconhecidos. Este facto contribuiu para que o conjunto de conceitos optimistas e de "laissez faire", se tivessem difundido e generalizado entre os responsáveis políticos.

Na realidade, hoje aceita-se sem grande dificuldade que apesar dos progressos sanitários e de melhoria das condições de vida de algumas populações, os agentes responsáveis pelo desencadear de diversas patologias continuam a constituir uma ameaça e risco permanente, muito sério para as populações a nível global. Não se está apenas a pensar no SIDA, em que anos de frustração e de delapidação dos sempre escassos recursos económicos disponíveis para a saúde, se vão inexoravelmente acumulando. Por isso, à medida que se conhecem melhor os vários parâmetros que condicionam a evolução dos microrganismos nos diversos ecossistemas em que os mesmos sobrevivem, começa agora a ser feita uma melhor avaliação da necessidade de ter em consideração como risco potencial que constitui para a espécie humana, a sobrevivência desses mesmos agentes.

De facto, e pese embora o desgosto que tal facto possa constituir para alguns, as doenças infecciosas continuam a ser uma importante realidade que não pode ser ignorada. Provavelmente, num mundo em que é notória a grande diversidade física, ecológica, e o diferente comportamento entre a própria espécie humana e desta com o meio ambiente, as doenças infecciosas dificilmente poderão passar a situações históricas do passado. Isto, salvo um caso ou outro isolado, perfeitamente bem caracterizado em áreas geográficas muito restritas e limitadas.

Do vasto grupo dos agentes causadores de doenças infecciosas, o grupo dos vírus continuará a ser motivo de preocupação, durante este novo século, por razões de natureza diversa. Umas de interesse regional e outras de interesse internacional.

Em primeiro lugar porque, apesar dos milhões de contos dedicados à pesquisa em todo o mundo, os resultados práticos alcançados, em termos de produção de medicamentos anti-virais continuam ainda a ser muito reduzidos. Por outro lado, no que diz respeito à produção de vacinas, os resultados obtidos ao longo deste último Século também foram muito modestos, face ao número crescente de vírus altamente patogénicos para o homem que foram sendo identificados.

Além disso, a preparação de reagentes para diagnóstico nem sempre é rentável, ou economicamente atractiva para a indústria farmacêutica, ou outras industrias de algum modo também envolvidas na criação e desenvolvimento de tecnologias de diagnóstico. Estas quase sempre apresentam elevados custos de produção, razão mais do que suficiente para nem sempre serem motivo de interesse para o envolvimento das industrias na preparação de todos os produtos necessários para o efeito. Por vezes dificilmente poderão oferecer interesse comercial num mercado constituído por pequenos países, ou por países do terceiro mundo, que procuram sobreviver politicamente envolvidos em dificuldades económicas profundas.

No que diz respeito ao nosso País e num contexto de interesse apenas Europeu e regional, a preparação de infra-estruturas de investigação e de formação de técnicos,

necessários para a realização dos vários tipos de trabalhos de virologia, devia fazer parte dos objectivos prioritários, para a formação técnico-científica das novas gerações. Este interesse, devia suscitar a motivação dos responsáveis por decisões de nível superior.

Contudo, continuam a ser reduzidos em Portugal, os locais onde se pode fazer a preparação científica adequada de técnicos e investigadores com formação média e universitária. Do mesmo modo, continuam a ser escassos os locais abertos à realização e desenvolvimento de projectos de investigação, tendo os vírus como tema nuclear, para trabalhos de investigação com alguma profundidade. As poucas instituições nacionais existentes, com infra-estruturas aptas a abordar temas de virologia, continuam a lutar com muitas dificuldades económicas, deficiências na atribuição de meios económicos e enfrentando dificuldades quase ciclópicas que não lhes permitem a escolha e selecção técnica dos investigadores mais adequados para as necessidades. Essas mesmas instituições continuam a ser estranguladas por uma legislação no que diz respeito á selecção de pessoal que mais parece existir apenas para recordar uma herança napoleónica, demasiado restritiva.

No que diz respeito à gestão de dinheiros, actua-se partindo do principio de que todos os investigadores são perdulários, ou por outras palavras mais simples, pelo menos não parecem merecer confiança. Em vez de se criarem meios práticos para uma vigilância eficiente, e um controlo mais consentâneo com os reduzidos meios financeiros nacionais, habitualmente postos à disposição dos investigadores, de modo a seguir o exemplo do que acontece quando se recebem financiamentos de instituições internacionais. Apoios que são nesses casos mais ágeis e mais flexíveis. Em vez disso, desenvolveram-se antes sistemas burocráticos que apenas contribuem para se revelarem desmotivadores, e destruidores das energias que vão consumindo alguns investigadores, mesmo aqueles que apesar de tudo ainda permanecem combativos. Nestas circunstâncias, muitas vezes é com dificuldade que os investigadores podem envolver-se a fundo na realização de trabalhos, mesmo quando estes estão virados para a realização de projectos que interessam a um país como o nosso.

Este tipo de mentalidade torna-se forçoso que seja revista o mais rapidamente possível, de modo a não se perder mais tempo. Isto, para que se possa vir a realizar, aquilo que ainda hoje continua a ser necessário, a formação de novos investigadores, nas várias áreas em que se desenvolve a investigação em virologia.

Trata-se de um domínio de trabalho que necessita de alguns anos de treino adequado, até que os novos investigadores estarem aptos a voar sozinhos, como se diz em gíria aeronáutica, e serem capazes de produzir resultados de utilidade para o país.

Há alguns anos atrás, por circunstâncias de natureza diversa, surgiu no panorama nacional, de uma maneira mais visível, a colaboração que então se iniciou entre os Hospitais Distritais e os laboratórios altamente especializados do Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, em Águas de Moura(2).

Como resultado dessa colaboração, foi possível diagnosticar pela primeira vez na Europa, alguns casos humanos de doenças infecciosas, que não sendo de origem viral, como a ehrlichiose, a borreliose de Lyme, ou os casos de bartonelose, conseguiram apesar de tudo chamar a atenção dos especialistas, nacionais e internacionais interessados por estes problemas. Outras doenças virais, como as febre hemorrágicas com síndrome renal, a coriomeningite linfocitária, algumas situações causadas por arboviroses, até a descoberta de novas rickettsioses, continuam ainda hoje a despertar a curiosidade dos infecciologistas. Por outro lado, foi devido a essa colaboração que foi possível ter o conhecimento mais correcto acerca de quais os agentes existentes em Portugal. Do mesmo modo, foi possível identificar a presença de vírus "novos" para a Ciência, como foi o caso da identificação do vírus Palma. Cuja importância em patologia ainda está por ser identificada. Foi também mais fácil isolar algumas estirpes de borrelias também "novas" para a Ciência, uma das quais recebeu, o nome de *Borrelia lusitanea*. Estes factos atrás assinalados vieram uma vez mais, chamar a atenção da comunidade científica internacional para o envolvimento de alguns dos jovens cientistas em Águas de Moura e da sua contribuição para o estudo de alguns dos problemas do maior interesse para os infecciologistas (2) em geral. Isto, para destacar muito rapidamente, apenas alguns aspectos de grande importância, que vêm mostrar como a colaboração entre hospitais distritais e um Centro de investigação de excelência, podem contribuir para alcançar resultados que tornem mais eficiente uma cooperação entre determinadas unidades de investigação e os centros hospitalares existentes. Colaboração cujos resultados numerosas vezes ultrapassam as fronteiras nacionais.

Actualmente, os trabalhos de investigação em Virologia, seja de desenvolvimento básico, de diagnóstico ou de epidemiologia, continuam a reunir as condições ideais para a formação de pessoal científico de grande qualidade.

Parece por isso que no inicio deste novo Século, este tipo de investigação e desenvolvimento deve ser encarado como uma situação prioritária para um País como o nosso, num momento em que problemas idênticos já nem sequer se põem nos restantes países da Comunidade Europeia.

Como mencionamos anteriormente, a Virologia permanece ainda em Portugal, numa fase relativamente rudimentar de desenvolvimento. Dificilmente pode ser considerada globalmente, entre nós, como uma actividade científica com interesse para o progresso das Ciência em geral, com base nas reduzidas realizações pontuais que, em alguns domínios, apesar de tudo têm sido possíveis de conseguir neste ou naquele conjunto de laboratórios ou hospitais nacionais. Também interessa destacar que os trabalhos de revisão mesmo especializada, só podem apresentar-se com interesse quando resultam da experiência, mesmo parcial que alguns dos investigadores envolvidos possuam e dominem correctamente. De outra maneira não passam de meros trabalhos repetitivos, talvez com eventual interesse académico, mas sem ligações directas à realidade, e cujos resultados apresentados podem ser postos em causa a todo o momento.

Portugal faz parte integrante da Comunidade Europeia, e interessa recordar que as suas actividades interessam a cerca de dez milhões de habitantes que vivem dispersos pelo território de Portugal Continental e ilhas das Regiões Autónomas. Além disso interessa ter em consideração as excelentes ligações existentes nos vários continentes, onde vários milhões de compatrio-

tas desenvolvem as suas actividades diárias. Além de que por outro lado recebem regularmente a visita de vários milhões de turistas atraídos pela curiosidade de poderem descobrir este país de que tanto se fala. Parece, pois ser do maior interesse dispor de um "know how" técnico, que permita ter sempre disponível, uma capacidade científica e técnica de resposta imediata para encontrar a resposta e a solução mais adequada para todos, ou quase todos, os problemas que estão especialmente relacionados com o diagnóstico de situações que resultam da presença de vírus que se podem propagar entre a população.

No que diz respeito à realização e à evolução de projectos de investigação em Virologia, actualmente em curso nos laboratórios existentes em outros países, estes podem ser conhecidos e acompanhada a sua progressão, através da leitura dos resultados publicados em algumas revistas científicas estrangeiras, dedicadas exclusivamente à publicação de trabalhos de Virologia.

O desenvolvimento dos estudos de epidemiologia das doenças infecciosas e da sua aplicação ao estudo dos problemas de patologia humana e animal têm contribuído para o melhor conhecimento acerca da existência de numerosas doenças causadas por vírus. Do mesmo modo, tem sido possível compreender melhor o papel e a responsabilidade do vasto grupo de agentes infecciosos na morbilidade das populações. Por outro lado, também tem sido possível destacar a importância económica que tem a actividade de numerosos agentes de doença, dos animais domésticos e das plantas.

Por isso ninguém, de algum modo ligado à Saúde Pública ou à investigação científica nos vários domínios das Ciências Bio-Médicas, pode desconhecer a importância e o impacto que tem tido a Virologia como Ciência. E a leitura de tratados ou monografias especializadas embora interessante só por si não chega para resolver todas as situações quando somos postos perante situações de facto.

Começa por isso a ser difícil de aceitar que seja esquecida a necessidade que há, em Portugal, de se aumentar e aprofundar os conhecimentos acerca dos vírus e das doenças que estes agentes são capazes de provocar no homem, nos animais domésticos e das plantas.

Em países mais avançados tecnologicamente, que muitas vezes o são, não por uma questão de abundância de meios financeiros, mas sim porque, para além da melhor organização dos meios disponíveis, existem responsáveis com mentalidade criadora e inovadora, a investigação em virologia já nem sequer é motivo para qualquer tipo de discussão política. Isto porque, embora se saiba antecipadamente que, por vezes, pode não haver resposta imediata para as perguntas, dúvidas ou solicitações que são postas continuamente, a verdade é que se verifica que o trabalho de investigação em virologia é uma actividade multidisciplinar, cujo desenvolvimento é decisivo e fundamental para o progresso das Ciências em Geral.

Em todos os países da Europa Ocidental são raros os casos de universidades ou hospitais com funções de formação, onde não existam unidades destinadas ao diagnóstico e que simultaneamente realizam trabalhos de investigação em virologia, clínica ou fundamental.

Um país que pode servir como exemplo neste domínio, é nos dado pelo trabalho científico realizado na Finlândia, país onde há várias dezenas de anos atrás se apoiou o desenvolvimento desta Ciência. Como resultado da maneira original como um jovem país, sem grandes recursos financeiros, para além da riqueza criada pelo trabalho dos seus cidadãos, e sem tradições científicas antigas, abordou os vários domínios em que se movimenta a investigação em Virologia e Ciências associadas, está o facto de que para além de ter contribuído para o desenvolvimento desta nova Ciência, deu origem a que existam hoje, naquele país, alguns dos melhores laboratórios de Virologia Clínica e Molecular de toda a Europa. Por lá passam, ao longo do ano, numerosos cientistas de todo o mundo, seja apenas para curtas visitas de trabalho, seja para estágios prolongados ou apenas para estudo, numerosos cientistas de todo o mundo.

Há muitos anos que virologistas e bioquímicos, de laboratórios situados na Finlândia, em colaboração com cientistas estrangeiros procuram estudar os vírus como modelos de estrutura bioquímica e molecular, para o melhor conhecimento de alguns fenómenos fundamentais da Biologia e das Ciências Bio-Médicas em geral. Por outro lado este tipo de actividade contribuiu para a criação e desenvolvimento de uma industria altamente especializada, ligada as actividades Bio-Médicas, cujo trabalho original e pioneiro tem sido o resultado de uma política de desenvolvimento científico que começou a ser incentivada há cerca de cinquenta anos atrás.

Os responsáveis pelas decisões em matéria de investigação científica com espírito criador, há muitos anos que reconheceram que incentivar a investigação em Virologia é contribuir para criar pólos de desenvolvimento que são fundamentais para fomentar as actividades de todo um conjunto de Ciências que permanecem intimamente interligadas entre si, como são: a Genética, a Imunologia, a Bioquímica, a Biologia Celular e a Fisiologia, entre outros ramos do que hoje se denomina de Ciências Bio-Médicas.

No que diz respeito à situação em Portugal interessa recordar que neste momento são várias as Universidades, Institutos Politécnicos e outras instituições não estatais, onde de algum modo se aborda o estudo de problemas Bio-Médicos. De facto, neste momento, existem pelo menos, 7 Faculdades de Medicina, 4 Faculdades de Ciências, 3 Faculdades de Farmácia, 4 Faculdades de Medicina Veterinária, 1 Instituto de Agronomia e diversos Institutos Politécnicos, para além de diversas faculdades e instituições privadas. No entanto, em nenhuma instituição universitária a Virologia é estudada com a profundidade que merece. Só muito ocasionalmente são realizados trabalhos de investigação de alto nível científico, que recorrem aos vírus como modelo para pesquisa.

Torna-se, pois necessário, dado o carácter pluridisciplinar e altamente especializado dos trabalhos de Virologia, que seja possível fomentar e desenvolver em Portugal projectos de investigação de alguma maneira ligados a esta Ciência. Do mesmo modo neste inicio do Século XXI, a formação em Virologia é uma necessidade que continua a ser urgente fomentar, apoiar e desenvolver no nosso País.

Há várias dezenas de anos atrás Gonçalves Ferreira compreendeu a necessidade urgente de superar esta lacuna. Para o efeito criou o Laboratório de Virologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Mas hoje este está mais vocacionado para a pratica do diagnóstico. Por outro lado

numeroso pessoal científico qualificado não foi substituído e deixou de houver progresso em domínios que se tinham imposto num passado recente. No que diz respeito à situação no Porto, segunda cidade do País, a actividade da Delegação do INSA, tornou-se simplesmente dramática devido a falta de pessoal e á insuficiência das instalações.

Impõe-se por isso como uma necessidade importante e prioritária, a criação de uma Instituição nova, ligado ou não a uma Universidade, onde seja possível desenvolver trabalhos de base em Virologia, que tornem mais fácil a preparação adequada, em curto espaço de tempo, de pessoal técnico-científico qualificado. Será esse pessoal que poderá mais tarde vir a desenvolver, trabalhos de virologia com profundidade, numa tentativa para recuperar o tempo perdido nos últimos trinta anos.

Não faz qualquer sentido que, no inicio deste novo Século, o diagnóstico eventual de uma afecção humana causada por vírus, continue automaticamente a fazer parte do "grande grupo de síndromes virais", sem qualquer outro diagnóstico que não seja o de presunção. Ou então, que passe a haver recurso no envio de amostras biológicas do doente em estudo, para laboratórios estrangeiros.

Neste momento parece estar prevista a criação na Europa, de uma instituição que passará a desempenhar as funções que existem actualmente no CDC, de Atlanta, nos Estados Unidos. No entanto isso ainda vai levar alguns anos para que possa funcionar como uma réplica daquela instituição norte-americana para os problemas dos países europeus. De qualquer maneira, perante esse conceito existente, de ser mais fácil de enviar as amostras de doentes para diagnóstico de rotina em laboratórios estrangeiros, funciona automaticamente como uma etiqueta de país subdesenvolvido, de que dificilmente nos poderemos ver livres.

Apesar de tudo será decisivo, partir do princípio de que o desenvolvimento das Ciências Básicas é fundamental, e deve ser um dado adquirido, tomar consciência de que ainda hoje a Virologia continua a oferecer um excelente campo de investigação, que tornará possível, mais cedo ou mais tarde, dispor da capacidade técnica humana necessária para resolver de facto outros problemas práticos que interessam ao País na área das Ciências Biológicas, Médicas, de Saúde Pública, da Imunologia, e da Epidemiologia.

Apesar das primeiras observações, decisivas para se começar a estabelecer o conceito de vírus, terem sido iniciadas ainda antes do final do século XIX, foi necessário aguardar até 1935, para começarem a surgir alguns progressos significativos nesta nova Ciência. Foram os avanços (alguns de facto extraordinários) que ocorreram a partir dessa data, sobretudo depois do esclarecimento completo acerca da presença do DNA e do RNA. Estes conhecimentos depois foram-se consolidando até ao final dos anos cinqüenta, essa informação foi de facto significativa e contribuiu decisivamente para o desenvolvimento da Virologia tal como hoje a conhecemos. Foram essas pesquisas, que permitiram a esta Ciência depois de algumas descobertas, terem desde alguns anos atrás contribuído para definir os conceitos que permitiram consolidar os conhecimentos de que agora se dispõe e se aceita sobre o que são os vírus. Conhecimentos fundamentais para o melhor conhecimento da patologia causada por estes agentes.

Primeiro foram, as experiências de Stanley sobre a cristalização do vírus do mosaico do tabaco, cujos resultados foram publicados em 1935 (12) que tornaram possível começar a esboçar-se um novo conceito de vírus. A partir daí, nasceram novas ideias e conceitos, que evoluíram até se chegar aquele conceito que agora conhecemos. Contudo, foram precisos ainda várias dezenas de anos para que os conhecimentos científicos acerca deste grupo de agentes tornassem possível apresentar uma definição de vírus que não suscitasse dúvidas a todos quantos trabalham nesta matéria.

Hoje todos os cientistas aceitam a definição que nos diz que os *vírus são partículas constituídas por um único tipo de ácido nucleico, envolvido por proteínas estruturais que necessitam de ribosomas e outros componentes da célula hospedeira para poderem replicar.* Esta definição foi apresentada por Luria, em 1975, (8) e passou desde então a ser definitivamente aceite por todos os investigadores.

A este propósito, Melnick, (9) escrevia em dado momento que os seus alunos de medicina consideravam "virologia muito antiga" todo o trabalho científico neste domínio, que era anterior aos trabalhos acerca da recombinação genética do DNA.

Nas universidades, nos institutos de investigação científica e nos hospitais dos países ocidentais, os diversos tipos de estudos realizados com os vírus têm recebido apoio técnico e recursos financeiros que têm sido a base do *progresso* realizado desde então em diversos ramos das Ciências Bio-Médicas.

No relatório final, preparado pelo grupo de investigadores que foi convidado para constituir a "Virology Task Force", que a pedido do Director do "National Institute of Allergy and Infectious Diseases" dos E.U.A. realizou uma revisão geral acerca dos conhecimentos em virologia, no final dos anos setenta, no sentido de propor novas orientações para as investigações a efectuar nesta Ciência, escrevia-se em determinado momento: "the history of virus research mirrors the progression from descriptive approaches, rooted in bacteriology as well as in human, animal and plant pathology, to the era of molecular genetics that has come to dominate all branches of biological science" (3).

A contribuição dada pelos virologistas para o melhor conhecimento de numerosos fenómenos biológicos tem sido decisiva. A confirmação deste facto tem-se traduzido na atribuição de numerosos prémios científicos internacionais a diversos investigadores. O mais conhecido de todos e aquele que tem maior prestígio é sem dúvida alguma o Prémio Nobel (7).

Vários têm sido, ao longo dos anos, os trabalhos de algum modo ligados aos estudos de virologia que foram distinguidos com a atribuição deste prémio. Assim, entre outros, interessa destacar que Stanley, Summer e Northrop ganharam o prémio Nobel de Química de 1946 pelos trabalhos que permitiram a *preparação das proteínas do vírus do mosaico do tabaco em forma cristalina*. Mas só mais tarde se veio a descobrir que era necessária a existência de um fragmento de DNA ou de RNA para que "essa proteína" cristalizada fosse infecciosa.

Alguns anos depois em 1951, *Max Theiler* recebeu o prémio Nobel de Medicina pelas *descobertas que conduziram à preparação da vacina contra a febre amarela*. Isto, cinquenta anos depois de se ter descoberto que o vírus da febre amarela necessitava da intervenção de um mosquito para se tornar infeccioso.

Enders, Weller e Robins receberam em conjunto o mesmo prémio em 1954 pela descoberta que permitiu estudar a *replicação do vírus da poliomielite em vários tipos de culturas de células.* Isto foi possível, depois da campanha denominada "march of dimes", ter desencadeado nos Estados Unidos a publicidade fundamental, para conseguir obter os meios financeiros que depois foram colocados à disposição da investigação para acabar com a doença que incapacitara parcialmente as actividades do Presidente Roosevelt.

Mcfarlane Burnet recebeu o citado prémio em 1960, juntamente com Peter Medawar, pela descoberta dos *fenómenos de tolerância imunitária adquirida.*

Em 1965, François Jacob, André Lwoff e Jacques Monod cientistas franceses, receberam em conjunto o prémio Nobel pelas descobertas acerca *do controlo genético da síntese de enzimas e de vírus.*

Francis Peyton Rous recebeu o prémio em 1966, pela descoberta de que, o vírus do Sarcoma dos frangos tem capacidade para induzir o aparecimento de tumores. Trabalho que embora tivesse sido iniciado em 1911, numa época em que não se acreditava que os vírus podiam estar na origem de certas formas de cancro, foi posto em destaque cerca de cinquenta anos mais tarde, pelas novas perspectivas que abria para a investigação em oncologia.

Em 1969 os cientistas Max Delbrück, Salvator E. Luria e Alfred D. Hershey receberam o prémio Nobel pelas descobertas relacionadas com o esclarecimento dos mecanismos de replicação e estrutura genética dos vírus.

O investigador e cientista Renato Dulbecco, cujos trabalhos acerca da técnica das placas de lise causadas pela replicação dos vírus em sistemas celulares cultivados "in vitro" constitui uma das maiores contribuições técnicas, que foi de facto fundamental para o progresso da Virologia, recebeu o prémio Nobel de 1975, juntamente com Howard Temim e David Baltimore, pela descoberta da interacção entre os vírus dos oncogénes e o material genético da célula hospedeira.

Em 1976, Baruch Blumberg e Carlton Gajdusek receberam o mesmo prémio, embora por trabalhos distintos que tornaram possível os estudos da descoberta da hepatite B e que por outro lado vieram demonstrar a existência das doenças do sistema nervoso causadas por vírus "lentos", tendo assim, mais uma vez, contribuído para mais tarde mostrar que algumas formas de hepatites causadas por vírus, podem dar origem a formas de cancro, enquanto que algumas doenças do sistema nervoso são causadas por vírus e escapam definitivamente aos postulados de Koch.

Gertrude B. Elion, George Hitchings e James Black receberam o prémio Nobel em 1988 pelos trabalhos que tornaram possível a síntese do aciclovir, um antivirico bem tolerado e eficaz, para alguns vírus.

Em 1989, Mickael Bishop e Harold E. Varmus, receberam o prémio Nobel pela descoberta da origem celular dos oncogenes virais. Em 1996, foi a vez de Peter C. Doherty e Rolf M. Zinkernagel terem recebido o referido prémio por terem contribuído para esclarecer os mecanismos pelos quais o organismo humano é capaz de se desembaraçar de células infectadas por um vírus ou por células cancerosas.

Apesar da atribuição dos prémios mencionados, estarem na base do progresso fundamental nas Ciências Bio-Médicas no Século XX, vários outros prémios Nobel foram atribuídos a cientistas cujos trabalhos, embora não dirigidos directamente para o estudo de problemas da virologia, foram também de algum modo fundamentais para o progresso desta Ciência.

Não é demais recordar pela sua importância fundamental para o conhecimento de todas as Ciências, mas fundamentalmente para as Ciências Biológicas, os nomes de Watson, Crick e Wilkins, pelos seus trabalhos fundamentais acerca da estrutura do DNA. Do mesmo modo as pesquisas de Svedberg acerca das proteínas, que também tornaram possível o desenvolvimento e a criação da ultracentrífuga, instrumento que foi fundamental em Virologia (14). Às contribuições que estes cientistas deram para o estudo das Ciências podem ainda juntar-se os trabalhos de Nils Jerne, Koehler e Milstein que receberam o prémio Nobel de 1984 pelas teorias de imunobiologia e pelas pesquisas que conduziram à descoberta dos anticorpos monoclonais.

A realização de todos estes trabalhos teve repercussões profundas em diversos ramos da biologia e da medicina. Foram eles que permitiram aumentar os dados disponíveis acerca de diversos fenómenos que se desenvolvem a nível celular, tais como a replicação dos ácidos nucleicos e a produção das proteínas, descobertas que por sua vez contribuíram para o aumento dos conhecimentos acerca da genética e que conduziram a progressos notável acerca da imunologia, e da oncologia.

O desenvolvimento dos estudos de epidemiologia e a sua aplicação ao estudo dos problemas de patologia humana e animal, tem contribuído para que seja reconhecida a existência de numerosas doenças causadas por agentes infecciosos, muito antes de ter sido tecnicamente possível o isolamento dos respectivos agentes etiológicos. Do mesmo modo, tem sido possível compreender melhor o papel deste vasto grupo de agentes na morbilidade e mortalidade das populações e bem assim destacar a importância económica que têm numerosas doenças causadas por vírus dos animais domésticos e das plantas.

A importância da descoberta e o conhecimento do vírus da imunodeficiência adquirida, e os vírus das febres hemorrágicas, serão certamente reconhecidos internacionalmente nos próximos anos, com prémios da mesma fundação.

Não se pode deixar de mencionar a importância que têm em virologia geral as recombinações genéticas que ocorrem na natureza entre as estirpes de vírus selvagens. É cada vez mais conhecido que este é um dos principais fenómenos que condicionam o aparecimento de alterações genéticas nos vírus que contribuem para transformar agentes não patogénicos, em estirpes de vírus mais virulentas, para o homem e para os animais domésticos. Contudo, apesar do progresso crescente realizado nos vários domínios da virologia, após um trabalho exaustivo, efectuado ao longo de um século de pesquisas, primeiro seguindo os princípios criados por Pasteur e depois tomando como orientação a aplicação das novas metodologias usadas pela bioquímica, dispõe-se de um número muito limitado de vacinas para proteger o homem contra as doenças causadas por vírus. Não é possível esquecer que apenas estão disponíveis vacinas para uso: contra a varíola, a poliomielite, a raiva, a febre amarela, a gripe, a rubéola, o sarampo, a papeira e mais recentemente contra a hepatite A e B e a varicela. Outras vacinas, embora sem aplicação generalizada foram estudadas, para possível aplicação localizada a problemas específicos.

No que diz respeito a medicamentos que

possam ser utilizados para impedir a replicação dos vírus, ao contrário do que se passa na luta contra as bactérias, a situação actual, em termos de virologia é mais dramática, pois apesar de todos os esforços, estão ainda numa fase incipiente dos conhecimentos neste domínio.

De facto, convém recordar que os vírus replicam dentro das células do organismo que invadem. A informação genética que contêm, insere-se nos mecanismos que orientam a replicação dos ácidos nucleicos e a produção das proteínas da célula infectada. Passam assim a desviar a actividade destas estruturas celulares para a morfogénese das novas partículas virais.

Um medicamento para ser eficaz necessita de actuar directamente sobre o ciclo de replicação de um vírus. Tem por isso de entrar em competição com diversos sistemas enzimáticos e metabólicos existentes no interior da própria célula infectada. Nestas condições é fácil compreender que existe sempre a possibilidade de que a intervenção de substâncias químicas a nível celular, que são destinadas a interromper a replicação dos vírus, poderem acabar por conduzir eventualmente à destruição de mecanismos importantes que são necessários para a sobrevivência da própria célula onde aqueles agentes se encontram. Quando isto se passa em células de orgãos vitais dos organismos superiores, as consequências deste facto são sempre imprevisíveis.

Por outro lado, convém recordar que a experiência alcançada na clínica das doenças infecciosas permitiu reconhecer, de acordo com o que foi expresso no relatório da "Virology Task Force" do NIHAID, que: "available evidence indicates that the average citizen experiences several (2-6) viral infections per year and well over 200 infections in a lifetime. Many of these are associated with minor illnesses such as colds. Others are the cause of serious disease, including pneumonia, hepatitis, and encephalitis. Through short and long-term morbility, the economic cost of virus infections is billions of dollars each year" (3).

As pesquisas no domínio das doenças infecciosas tem continuado, e novas partículas têm sido descobertas, com responsabilidade provável no desencadear de muitas afecções. Contudo, dadas as dificuldades técnicas existentes, de momento não têm sido caracterizadas com a facilidade que os investigadores desejariam. Daí terem recebido designações tais como agentes "semelhantes a vírus", de partículas semelhantes a *viroides* (4) ou em outros casos ainda por *priões* (11).

Em certas situações os conhecimentos acerca deste novo grupo de entidades - os *priões* - encontram-se ainda numa fase incipiente. E no entanto já passaram 20, 30 e mais anos, desde que se deu início às pesquisas que permitiram caracterizar essas novas partículas.

Os conhecimentos disponíveis permitem prever quais serão as orientações de investigação nas próximas décadas no domínio dos agentes patogénicos para o homem, animais e plantas. Tudo parece indicar que os agentes semelhantes a *viroides* ou a *priões* serão partículas responsáveis por um numeroso grupo de doenças cuja etiologia permanece pouco clara, mas cujas investigações em curso para o seu esclarecimento, irão ser decisivas nos próximos anos.

Após ter passado o primeiro século de Investigação em Virologia, o conceito clássico de vírus está em vias de ser alargado a novos "agentes" com dimensões ainda mais pequenas do que aquelas que já eram conhecidas para os vírus convencionais e também com estrutura e mecanismos de replicação mais complexos do que os que eram conhecidos. Os postulados de Koch não podem ser aplicados e reproduzidos em numerosas doenças de origem viral, ou prial e novos conceitos neste domínio necessitam de ser formulados (6).

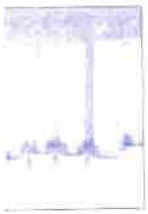
Depois do destaque que procurámos dar a alguns aspectos da virologia, quer-nos parecer que ninguém de algum modo ligado à saúde pública, ou à investigação científica nos vários domínios das ciências biomédicas e ao ensino bio-médico, pode desconhecer a importância e o impacto que a Virologia tem tido como Ciência.

Em países mais avançados tecnologicamente, onde existem sobretudo investigadores inovadores, com elevada capacidade de criação, a investigação em virologia não é motivo de discussão. Isto, mesmo embora se saiba antecipadamente, que no momento presente não parece haver resposta imediata para todas as perguntas, dúvidas ou solicitações que são postas continuamente pelos serviços de saúde e pelas actividades económicas. Em todos os países da Europa são já raros os casos de universidades ou hospitais com funções de formação, onde não existem unidades destinadas ao diagnóstico e investigação em virologia.

As provas estão dadas nos outros países. Há muito que foi possível verificar que apoiar os estudos da virologia é contribuir para fomentar e desenvolver Homens de Ciência, e intelectuais, cuja convergência de mentalidades se reflectirá forçosamente no progresso científico e tecnológico do País, no domínio das Ciências Bio-Médicas, da saúde e do bem estar das populações.

REFERÊNCIAS:

1. Cello, J, Paul, A,Zimmer, E Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. Science. 2002; 297(5583: 1016-18.
2. CEVDI, do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Trabalhos Publicados, Vol. I, II, III. 1993, 1996, 1999, Aguas de Moura.
3. DHEW Publication: Virology, summaries and recommendations. National Institute of Allergy and Infectious Disease. Virology Task Force Report, U.S.A. Department of Commerce. DHEW (NIH) 1979; 79:1836.
4. Diner,T O - Portraits of Viruses: The Viroid. Intervirology , 1984; 22: 1-16.
5. Garret, L - The Coming Plague, Ed. Farrar, Straus, and Giroux. 1994; New York.
6. Johnson,R T e Gibbs,C J. Jr. - Koch's postulates and slow infections of the nervous system. Arch. Neurol. 1974; 36-38.
7. Jornal Público, A Herança de Nobel, Edição do Jornal Público. 2001; Lisboa.
8. Luria, SE - Lectures in Biology, MIT Press. 1975; Cambridge.
9. Melnick, JL- Portraits of viruses: The Picornaviruses. Intervirology 1983; 20: 1-100.
10. O.M.S, As Metas da Saúde Para Todos. Edição em português do Ministério da Saúde, 1985, Lisboa.
11. Prusiner,SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science, 1982; 216: 136-44.
12. Stanley, WM. Isolation of a crystaline protein prossessing the properties of Tobacco-Mosaic Virus. Science 1935; 81:644-45.
13. Weissenboeck, H, Kolodziejek, J, Url, A, Lussy, H, Rebel-Bauder, B, Nowotny, N. Emergence of Usutu virus, na African mosquito-borne Flavivirus of the japanese encephalitis virus group, Central Europe. Emerging Infectious Diseases. 2002; 8 (7): 652-56.
14. Williams, JW - From the colloid experiments to DNA (Part II) Fractions, 1974; 28: 1-10.



Infecção por Stenotrophomonas Maltophilia

A Propósito de Um Caso de Abcesso da Órbita num Lactente

Sofia Quintas[1], Ana Mouzinho[2], Paula Valente[3]
1 Interna do Internato Complementar de Pediatria
2 Assistente Hospitalar de Pediatria; 3 Assistente Graduada de Pediatria
Unidade de Infecciologia. Clínica Universitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

A celulite da órbita tem vindo a assumir uma importância crescente como patologia pediátrica, nomeadamente devido à potencial gravidade das complicações associadas. De entre estas, a mais frequente é o abcesso da órbita. Os autores descrevem um caso clínico de celulite orbitária num lactente de dois meses, que se destaca pelo volumoso abcesso orbitário associado e pelo agente etiológico implicado, a Stenotrophomonas maltophilia. Este bacilo gram negativo tem sido isolado com frequência crescente, em especial em doentes debilitados ou imunocomprometidos. Os autores fazem uma revisão bibliográfica dos aspectos mais relevantes da epidemiologia, patogénese e terapêutica das infecções por esta bactéria, nomeadamente na idade pediátrica

INTRODUÇÃO

A celulite da órbita tem vindo a assumir uma importância crescente como patologia pediátrica, não só pela sua frequência como também pela potencial gravidade das complicações associadas (1,2). De entre estas, a mais frequente é o abcesso da órbita (9-25%) (2).

A celulite orbitária (CO) ou pós-septal corresponde apenas a 4-15% dos casos de celulite da órbita, mas clinicamente reveste-se de maior gravidade do que a celulite peri-orbitária (CPO) ou pré-septal. Surge habitualmente em crianças de idade superior a 4-5 anos, ao contrário da CPO, que ocorre na maioria dos casos no grupo etário abaixo dos 2-3 anos (2).

A maioria dos casos de celulite da órbita ocorre devido à extensão de uma infecção a partir de estruturas contíguas (pele, conjuntiva, glândulas lacrimais, seios perinasais, infecções dentárias ou intracranianas) e, com menos frequência, à inoculação a partir de traumatismos locais ou secundariamente a uma bacteriémia (2,3). Particularmente comum é a associação de CO com sinusite (75-90%), em especial etmoidal (1,3).

Os microorganismos implicados na celulite da órbita dependem da idade, do estado de saúde prévio e da existência de factores predisponentes. Globalmente, os agentes patogénicos mais frequentes são o Haemophilus influenzae (em crianças com menos de 5 anos), Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes e anaeróbios (na CO) (1-3). Em crianças imunocomprometidas ou debilitadas há que considerar ainda bacilos gram negativos, incluindo a Pseudomonas aeruginosa, e Micobactérias (2). No entanto, o agente é isolado em apenas 21 a 32% dos casos (1,2).

Os autores apresentam um caso clínico de celulite e abcesso orbitário num lactente de dois meses, que se destaca pela raridade do agente etiológico identificado - Stenotrophomonas maltophilia - e procedem a uma revisão bibliográfica dos aspectos mais relevantes da epidemiologia, patogénese e terapêutica das infecções por esta bactéria, nomeadamente na idade pediátrica.

CASO CLÍNICO

A M R A D F., raça caucasiana, sexo feminino, 1 mês e 28 dias, internada por edema periorbitário, exsudado conjuntival purulento e proptose do olho esquerdo.

Antecedentes familiares de glaucoma bilateral não congénito (mãe e avô materno), rinite alérgica (mãe), diabetes mellitus não insulino-dependente e hipertensão arterial.

Gestação de 39 semanas, havendo a registar diabetes gestacional não insulino dependente. Parto distócico (forceps) e período neonatal sem intercorrências. Somatometria adequada à idade gestacional.

Aleitamento materno exclusivo até ao internamento. A tomar suplementos vitamínicos (vitaminas C e D) e flúor. Imunizações actualizadas, segundo o Plano Nacional de Vacinações. Rastreio de fenilcetonúria e hipotiroidismo ao 5º dia. Desenvolvimento estaturo-ponderal e psicomotor adequado. Sem doenças anteriores a registar.

Aparentemente saudável até cerca de uma semana antes do internamento, altura em que iniciou quadro de edema da pálpebra inferior esquerda, acompanhado de exsudado conjuntival purulento ipsilateral. Observada, então, pelo médico assistente, foi-lhe diagnosticada conjuntivite purulenta e medicada com becanamicina tópica, modificada dois dias



depois para colírio tópico com polimixina, neomicina e gramicidina, em virtude de não se ter verificado qualquer melhoria. Por agravamento progressivo do edema peri-orbitário do olho esquerdo, com extensão à raíz da pirâmide nasal, oclusão da fenda palpebral e sinais inflamatórios locais mais evidentes, apesar da terapêutica instituída, recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital de Santa Maria. Esteve sempre apirética e sem outros sintomas ou sinais clínicos.

Objectivamente, na admissão, a bébé apresentava-se apirética, com boa vitalidade e edema periorbitário à esquerda, mais proeminente ao nível da pálpebra inferior e canto interno do olho, com tumefacção, rubor, calor e dor locais, exsudado ocular purulento e proptose incipiente, mas com movimentos oculares conservados. O restante exame objectivo não revelou quaisquer alterações. Analiticamente, apresentava 13 000 leucócitos, com 56% de neutrófilos e proteína C reactiva de 1,7 mg/dl. Foi, então, internada com a hipótese diagnóstica de celulite/abcesso orbitário, possivelmente relacionados com dacriocistite, e iniciou terapêutica endovenosa com amoxicilina-ácido clavulânico.

A Tomografia Computurizada (TC) das órbitas mostrou espessamento inflamatório das partes moles periorbitárias à esquerda e uma colecção abecedada extra e intra-cónica, em localização infero-externa na órbita e condicionando desvio supero-externo do nervo óptico e do globo ocular. Sem evidência de sinusite. O otorrinolaringologista procedeu, então, à drenagem cirúrgica do abcesso intraorbitário (que se verificou ser constituído por duas volumosas locas), por meio de uma incisão supra-ciliar, com saída de abundante material purulento, grumoso, esverdeado e de cheiro fétido. Foi colocado dreno.

O exame bacteriológico do pús revelou, 4 dias mais tarde, o agente Stenotrophomonas maltophilia, sensível ao cotrimoxazol, gentamicina e cefuroxima e resistente à ampicilina, cefradina e imipenem. Na sequência deste resultado a terapêutica foi modificada para cefuroxima endovenosa que manteve sete dias, após o que passou a oral. Na hemocultura não foi isolado qualquer microorganismo.

A evolução clínica pós-cirúrgica foi favorável, com regressão franca do edema e sinais inflamatórios do OE. Ao 4º dia foi retirado o dreno, sem intercorrências. Manteve-se apirética durante todo o internamento. No 12º dia de internamento repetiu a TC das órbitas, que mostrou resolução da colecção abecedada intra-orbitária esquerda, persistindo apenas ligeiro espessamento das partes moles periorbitárias internas, com extensão á gordura extra-cónica pré e pós-septal. Apresentava, na altura, apenas uma discreta assimetria das fendas palpebrais. Teve então alta e cumpriu em ambulatório mais 5 dias de antibioterapia oral.

Reobservada cerca de três semanas depois, não apresentava sequelas aparentes. O doseamento de imunoglobulinas e sub-classes e das fracções do complemento revelou valores dentro dos limites da normalidade para o grupo etário.

DISCUSSÃO

O caso de celulite orbitária apresentado merece referência, em nosso entender, devido a algumas particularidades, como seja o facto de ocorrer numa criança de idade muito inferior àquela em que se observam habitualmente os casos de CO. Com efeito, na literatura vem referida uma maior incidência desta infecção em crianças de idade superior a 4-5 anos (1,2) e numa revisão casuística referente a crianças internadas na nossa Unidade por celulite da órbita não se encontrou nenhum caso de CO abaixo do ano de idade (1).

Em segundo lugar, salientamos o facto de se associar não a uma sinusite, como é habitual na CO (verificou-se em 100% dos casos segundo os dados referentes à nossa Unidade) (1), mas sim a uma dacriocistite aguda. Esta inflamação do saco lacrimal ocorre quando ambas as extremidades, proximal e distal, do sistema de drenagem lacrimal se encontram parcial ou totalmente obstruídas. Existem várias causas de obstrução, sendo de realçar que em cerca de 5% dos recém-nascidos a extremidade distal do canal lacrimo-nasal não se encontra permeável. Na maioria dos casos, no entanto, verifica-se uma abertura espontânea do canal nas primeiras semanas de vida (3). Os agentes etiopatogénicos mais co-

muns são o Staphylococcus aureus, Streptococcus spp. e o Haemophilus influenzae (3). Encontrámos referência na literatura a apenas dois casos de dacriocistite infantil por S. maltophilia, ambos associados a obstrução congénita do canal lacrimo-nasal (4).

É precisamente no agente etiológico isolado que reside a principal peculiaridade deste caso clínico.

A Stenotrophomonas maltophilia (anteriormente Xanthomonas maltophilia) é um bacilo gram negativo aeróbico, geralmente considerado como patogéneo oportunista (4-10), causando infecção em doentes com compromisso dos mecanismos de defesa do hospedeiro ou que tenham sido expostos a grandes quantidades de inóculo (9). Embora possa causar infecções adquiridas na comunidade, a S. maltophilia é primariamente um agente nosocomial, sendo 68-98% das infecções adquiridas em meio hospitalar (10-12). Devido ao baixo nível de patogenicidade e capacidade invasiva limitada, não são frequentes as infecções graves adquiridas na comunidade (4,10,13). Pelo contrário, a incidência de infecções nosocomiais e, em particular, de formas graves devidas a este agente tem vindo a aumentar recentemente (5,12).

A S. maltophilia é um microorganismo de distribuição ubiquitária, cujo habitat natural é a água e o solo. Pode ser isolado a partir de várias fontes ambientais, animais e produtos humanos (5,10,11,14). No homem, o seu isolamento é mais comum ao nível de feridas, expectoração e urina; embora se possa fazê-lo a partir da maior parte dos locais e secreções corporais (11,14). Em doentes hospitalizados faz frequentemente parte da flora transitória ou encontra-se como comensal em feridas e no aparelho respiratório (4,5,10,14). Pode encontrar-se ainda como contaminante de vários objectos ou produtos hospitalares, como nebulizadores, reservatórios de humificadores de oxigénio, escovas, desinfectantes, anticoagulante EDTA, aparelhos de calibração, bombas de by-pass, catéteres de aspiração traqueal, circuitos de ventilação, água e mãos do pessoal, produtos farmacêuticos e alimentos (5,10,13,15).

O seu papel frequente como contaminante comensal (particularmente em doentes debilitados) e o facto de ocorrer muitas vezes (24-70%) em cultura mista pode dificultar a distinção entre colonização e infecção, o que levou, no passado, a que se subestimasse o seu papel como patogéneo clinicamente relevante (4, 11,12). Com efeito, a taxa de "infecção verdadeira" por S. maltophilia varia, consoante os autores, entre 13 e 71% dos isolamentos efectuados (12). Atendendo a estas ressalvas, nos casos de infecção nosocomial é o isolamento do agente a partir de produtos habitualmente estéreis (como o sangue, o liquor ou o líquido pleural) que constitui a evidência mais conclusiva de se tratar de um verdadeiro processo infeccioso (11,14). Por outro lado, actualmente há autores que advogam que o isolamento de S. maltophilia em doentes sem factores predisponentes representa provavelmente colonização ou contaminação e não verdadeira infecção, excepto se o microorganismo tiver sido adquirido em meio hospitalar (12).

A patogenicidade da S. maltophilia foi documentada em casos de bacteriémia, ecthima gangrenoso, infecção de feridas traumáticas e pós-operatórias, celulite gangrenosa e lesões cutâneas metastáticas, endocardite, infecção urinária, pneumonia, meningite, abcesso epidural, epididimite, colangite, peritonite, mastoidite, bursite e infecções oculares (conjuntivite, dacriocistite, celulite pré e pós-septal, queratite, queratopatia cristalina e endoftalmite) (4-12,16). Especificamente no grupo etário pediátrico, há referência na literatura ao seu isolamento em casos de bacteriémia, infecção do local de saída de catéter venoso central (nomeadamente em doentes com infecção VIH), meningite, celulite umbilical (associada com a aplicação de solução desinfectante contaminada em recém-nascidos), mastoidite, dacriocistite, osteocondrite (pós-ferida penetrante), abcesso hepático, colonização de tubos endotraqueais em recém-nascidos ventilados e do aparelho respiratório em doentes com fibrose quística (4,7,10,14,15,17-20). Embora a prevalência desta última colonização tenha vindo a aumentar (10-30%), tratam-se muitas vezes de situações transitórias e o isolamento de S. maltophilia em doentes com fibrose quística tem um significado incerto (20,21). Com efeito, e contrariando a impressão inicial, alguns investigadores verificaram uma deterioração clínica progressiva nos doentes colonizados com esta bactéria (em particular naqueles com maior nú-mero de colónias) e uma redução da sobrevida ao fim de 5 anos (21,22).

O factor predisponente mais importante para a infecção com S. maltophilia é a presença de um sistema imune comprometido, sendo mais frequente em doentes neutropénicos (nomeadamente crianças), habitualmente pós-quimioterapia e sob antibioterapia de largo espectro (5, 12,20).

Vários estudos demonstraram que o risco de infecção por S. maltophilia aumenta significativamente após o uso de antibióticos (em regime hospitalar ou ambulatório), em particular do imipenem (10x) e outros carbamapenems, mas também de outros agentes, incluindo alguns activos in vitro contra a bactéria (5-7,9,12, 23). Outros factores de risco identificados foram a presença de catéter venoso central, o uso de drogas endovenosas (particularmente para endocardite), neutropénia, hospitalização por período superior a uma semana, estadia numa unidade de cuidados intensivos e cirurgia. Especificamente nos casos de infecção pulmonar por S. maltophilia, os principais factores predisponentes são a presença de doença respiratória crónica, intubação endo-traqueal ou traqueostomia e nos casos de infecção urinária as anomalias estruturais do aparelho urinário e as instrumentações urinárias (4-7,9,12). Os casos descritos de endocardite, por seu turno, ocorreram preferencialmente em doentes com próteses valvulares, válvulas anómalas ou cardiopatia congénita ou após cirurgia cardíaca (14); os de peritonite em doentes submetidos a diálise peritoneal (16) e os de colangite em doentes com doença biliar obstrutiva por carcinoma hepatocelular (14). Nas crianças, são ainda referidas como situações predisponentes a prematuridade e as imunodeficiências (12).

Segundo uma revisão casuística (4), a maioria das infecções oculares por S. maltophilia é adquirida na comunidade e a existência de compromisso da superfície ocular constitui um importante factor predisponente. De facto, quase todos os casos de infecção descritos no estudo encontravam-se associados fundamentalmente a factores de risco locais (mecânicos intrínsecos ou extrínsecos, infecciosos ou outros) funcionando como locus de minor resistência e não a estados de compromisso imunológico sistémico.

Remetendo-nos ao caso clínico aqui apresentado, verifica-se que se tratou de uma infecção adquirida na comunidade, numa criança em que não se identificaram nenhuns dos factores de risco sistémicos habitualmente associados à infecção por S. maltophilia, mas um factor predisponente local para infecção ocular, ou seja, uma provável obstrução congénita ou transitória do canal lacrimal, complicada por conjuntivite e dacriocistite. Adicionalmente, a utilização de antibioterapia tópica de largo espectro poderá ter favorecido a infecção. Portanto, as características epidemiológicas deste caso, com excepção da idade, são sobreponíveis às encontradas noutras situações de infecção ocular por S. maltophilia descritas na literatura, o que nos leva a valorizá-la como verdadeiro agente infectante neste lactente.

Por outro lado, a evolução local do processo infeccioso que, num curto espaço de tempo conduziu à formação de um abcesso intraorbitário de grandes dimensões, com significativo efeito de massa sobre o nervo óptico e risco de compromisso do mesmo, não parece estar de acordo com a baixa capacidade invasiva atribuída a este microorganismo em condições de imunocompetência. Com efeito, não encontrámos na literatura consultada qualquer referência a abcesso da órbita, ou sequer a celulite da órbita, por S. maltophilia em lactentes. Em termos de repercussão sistémica, a tradução da infecção foi quase inaparente, como seria de esperar num caso não nosocomial, em doente sem compromisso imunológico.

Relativamente ao tratamento das infecções causadas pela S. maltophilia, o principal factor a ter em conta é o perfil de multiresistência antibiótica da mesma. Com efeito, este microorganismo é resistente à maioria dos b-lactâmicos, incluindo o imipenem, aos aminoglicosídeos e a algumas quinolonas, sendo o cotrimoxazol o antibiótico de eleição (4, 5,7,10,12,24).
A resistência deste agente aos aminoglicosídos deve-se a uma baixa permeabilidade da membrana externa (mediada por um plasmídeo) e aos b-lactâmicos à produção de duas b-lactamases: L1, uma metalo-b-lactamase, com actividade de penicilinase e que hidroliza também carbapenems, susceptível ao ácido clavulânico e L2, uma cefalosporinase, não sensível ao clavulanato (4,5,13,25).
Analisando mais promenorizadamente a sensibilidade aos b-lactâmicos verificou-se que os antibióticos não-activos numa percentagem significativa das estirpes isoladas são: ampicilina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato, ticarcilina, piperacilina, piperacilina-tazobactam, aztreonam, a maioria das cefalosporinas (ceftazidima e cefoperazona são significativamente menos activos do que em relação à P. aeruginosa) e imipenem (cujo nível de resistência é cerca de 100%) (6,10,12,18,25). O meropenem tem actividade variável (12,26). Pelo contrário, estudos demonstraram a eficácia de: ticarcilina-clavulanato (71-88% de estirpes sensíveis), moxalactam e aztreonam-clavulanato (85% de estirpes sensíveis) (7, 12,24,25). A doxiciclina e a minociclina são eficazes em cerca de 60% dos casos (10). De entre as quinolonas, há a referir a ciprofloxacina, com eficácia variável (30 a 56% de estirpes sensíveis), a clinofloxacina, a fleroxacina, a gatifloxacina e a trovofloxacina, quinolonas de aparecimento recente e que parecem possuir maior actividade contra S. maltophilia (87% de isolados susceptíveis), em particular as duas últimas (6,23,24,25,27). Combinações para as quais foi reportada uma interacção sinérgica compreendem carbenecilina com cotrimoxazol e rifampicina, ticarcilina-clavulanato com cotrimoxazol, moxalactam com cotrimoxazol e b-lactâmicos (nomeadamente cefalosporinas de terceira geração ou penicilinas de espectro alargado) com quinolonas, apesar da resistência a um ou ambos os antibióticos (7,11,13,25,28,29).
Em adição à sua resistência nativa, vários estudos demonstram a capacidade da S. maltophilia em desenvolver resistência a agentes previamente activos e a novos agentes. Embora o cotrimoxazol seja, ainda, o tratamento de escolha, a dependência deste agente para o tratamento das infecções causadas por este microorganismo e para a profilaxia antibiótica em geral conduziu ao desenvolvimento de resistência ao mesmo (4). Com efeito, enquanto que estudos no passado reportavam taxas de sensibilidade ao cotrimoxazol que atingiam os 100% (13, 24), outros mais recentes descrevem taxas de resistência tão elevadas quanto 42% (13). No caso da ciprofloxacina, está igualmente descrito que a resistência se pode desenvolver rapidamente durante a terapêutica (30).
Resumindo, há que reter, por um lado, que as estirpes de S. maltophilia apresentam resistência total ao imipenem, devendo-se suspeitar de infecção pela mesma em doentes que desenvolvem uma superinfecção enquanto estão a ser medicados com este antimicrobiano e, por outro, que o antibiótico de escolha é o cotrimoxazol, podendo utilizar-se em alternativa ticarcilina-clavulanato, moxalactam, combinações destes últimos com cotrimoxazol ou de b-lactâmicos com quinolonas.
A estirpe de S. maltophilia isolada neste caso era, de facto, resistente ao imipenem e outros b-lactâmicos e sensível ao cotrimoxazol, mas ao contrário dos padrões dominantes de sensibilidade descritos na literatura, sensível à cefuroxima e à gentamicina.
Parece-nos relevante realçar, ainda neste ponto, a importância da drenagem cirúrgica do abcesso, não só como manobra terapêutica insubstituível, mas ainda como meio de obter material que permita o isolamento do agente e conhecimento do respectivo antibiograma. As implicações terapêuticas e prognósticas dessa informação são inquestionáveis em situa-

ções, como foi o caso, de identificação de um agente infeccioso não habitual em determinado contexto clínico e com um padrão de resistência antibiótica que pode tornar a terapêutica mais difícil de gerir. Com efeito, trata-se de um agente muitas vezes resistente aos antibióticos habitualmente utilizados na terapêutica da celulite orbitária (seleccionados em função dos agentes etiológicos mais frequentes e respectiva sensibilidade antibiótica): a amoxicilina-clavulanato (96-100% das estirpes resistentes) (25) e as cefalosporinas, associadas à clindamicina. Face ao perfil variável de multiresistência antibiótica da S. maltophilia (como se pode verificar pelas oscilações nas percentagens de estirpes sensíveis a alguns antibióticos encontradas nos diferentes estudos) é imperativo a realização de um teste de sensibilidade antibiótica, que permita orientar a terapêutica de forma eficaz em cada caso. É de referir, no entanto, que os estudos de sensibilidade antibiótica da S. maltophilia devem ser interpretados com cautela, uma vez que os resultados observados com métodos de difusão de disco podem por vezes ser inconsistentes e de leitura influenciável por alguns aspectos técnicos (12).

Por último, uma palavra no que se refere á evolução das infecções por S. maltophilia: embora a mortalidade relativa a infecções entre a população geral seja baixa, a morbilidade e a mortalidade encontradas entre doentes imunocomprometidos é significativa. Exemplos destas são as taxas de mortalidade registadas em doentes com infecção respiratória baixa em unidades de cuidados intensivos (44,4%) (9), em casos de endocardite (28,6%) (11,14), em doentes com fibrose quística (43%) (11) ou em doentes com infecção urinária (7%) (8). A taxa de mortalidade nas crianças, no entanto, é inferior à registada nos adultos (6,3%) (12). Nos doentes com bacteriémia e catéter venoso central, a cura parece dever-se sobretudo à remoção deste (12).

O resultado final favorável no presente caso está de acordo com as reduzidas morbilidade e mortalidade atribuíveis à infecção por S. maltophilia entre membros da população geral.

CORRESPONDÊNCIA

Sofia Quintas
Rua Jorge Barradas, lote 217, 7ºA
1500-369 Lisboa

BIBLIOGRAFIA

1. Abrantes M, Fonseca H, Pedro E, Mota L, Valente P, Pinheiro M, Dias PG. Celulite da órbita. Rev. Port.Pediatr. 1991;22: 115-20.
2. Fernandes A, Marques JG. Celulite da órbita na criança. Acta Pediatr. Port. 1997; Vol 28 No4; 28: 325-30.
3. O'Brien T, Green WR. Periocular Infections In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Edition. New York, Churchil Livingstone, 1995: 1129-1135.
4. Penland R L, Wilhelmus K R. Stenotrophomonas maltophilia ocular infections. Arch. Ophtalmol. 1996; 114:433-36.
5. Spencer R C. The emergence of epidemic, multiple antibiotic-resistant Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia and Burkholderia (Pseudomonas) cepacia. J. Hosp. Infect. 1995; 30: 453-64.
6. Laing F P Y, Ramotar K, Read R R, Alfieri N, Kureishi A, Henderson E A, Louie T J. Molecular epidemiology of Xanthomonas maltophilia colonization and infection in the hospital environment. J. Clin. Microbiol. 1995; Vol 33, No3, 513-18.
7. Vartivarian S E, Papadakis K A, Palacios A, Manning J T, Anaissie E. Mucocutaneous and soft tissue infections caused by Xanthomonas maltophilia. A new spectrum. Ann. Intern. Med. 1994;121: 969-73.
8. Vartivanan S E, Papadakis K A, Anaissie E J. Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia urinary tract infection. Arch. Intern. Med. 1996; Vol 156, 433-35.
9. Maningo E, Watanakunakorn C. Xanthomonas maltophilia and Pseudomonas cepacia in lower respiratory tracts of patients in critical care units. J. Infect. 1995; 31: 89-92.
10. Fischer RG, Gruber WC, Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia. In Feigin RD, Cherry JD: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998, 1413-14.
11. Marshall W F, Keating M R, Anhalt P, Steckelberg M. Xanthomonas maltophilia: An emerging nosocomial pathogen. Mayo Clin. Proc. 1989; 64: 1097-1104.
12. Sattler C A, Mason EO, Kaplan S. Nonrespiratory Stenotrophomonas maltophilia infection at a children's hospital. Clin Infect Dis. 2000; 31: 1321-30.
13. Poulos C D, Matsumura S O, Willey B M, Low D E, McGeer A. In vitro activities of antimicrobial combinations against Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39: 2220-23.
14. Zuravleff J J, Yu V L. Infections caused by Pseudomonas maltophilia with emphasis on bacteriemia: Case reports and a review of the literature. Rev. Infect. Dis. 1982, 4: 1236-46.
15. Verweij PE et al, Nosocomial outbreak of colonization and infection with Stenotrophomonas maltophilia in preterm infants associated with contaminant tap water. Epidemiol. Infect. 1996; 120 (3):251-6.
16. Taylor G et al, Peritonitis due to Stenotrophomonas maltophilia in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 1999; 19(3):259-62.
17. Roilides E, Butler K M, Husson R N, Mueller B U Lewis L L, Pizzo P A. Pseudomonas infections in children with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11: 547-53.
18. Baltimore R S, Jenson H B. Puncture Wound osteochondritis of the foot caused by Pseudomonas maltophilia. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9:143-44.
19. Doerr C A, Dammier G, Garcia-Prats A, Brandt M L. Solitary pyogenic liver abscess in neonates: report of three cases and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1994 13: 64-69.
20. Krupova I et al. Bacteriemia and fungemia in pediatric versus adult cancer patients after chemiotherapy: comparision of eliology, risk factors and outcome. J Chemother 1998; 10(3):236-42.
21. Ballestero S, Virseda L, Escobar H, Suarez L, Baquero F. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis patients. Eur J Clin. Microbiol Infect Dis. 1995; 14: 728-29.
22. Demko CA, Stern RC, Doershuk CF. Stenotrophomonas malthophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr Pulmonol. 1998; 25(5):304-8.
23. Denton M, Todd N, Littlewood M. Role of Anti- pseudomonal antibiotics in the emergence of Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15:402-05.
24. Arpi M, Victor M A, Mortensen I, Gottschau A, Bruun B. In vitro susceptibility of 124 Xanthomonas maltophilia (Stenotrophomonas maltoph lia) isolates. APMIS 1996; 104: 108-14.
25. Pankuch G A, Jacobs M R, Rittenhouse S F, Appelbaum P C. Susceptibilities of 123 strains of Xanthomonas maltophilia to eight b-lactams (including b-lactam b-lactamase inhibitor combinations) and ciprofloxacin tested by five methods. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38:23 17-22.
26. Paddock L J V, Turner H L. Activity of meropenem against imipenem-resistant bacteria and selection in vitro of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Eur J Clin Microbiol. Infect Dis 1992; 11(12): 1186-91.
27. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC, Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. The SENTRY participants group. Int J Antimicrob Agents. 1999; 12(4):311-7.
28. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G. A changing pattern of sensitivity of Xanthomonas maltophilia to antimicrobial agents: implications for therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38:624-27.
29. Isenberg HD, Alperstein P, France K. In vitro activity of ciprofloxacin, levofloxacin and trovofloxacin, alone and in combination with beta-lactams, against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia and Burkholderia cepacia. 1999; 33(2):81-6.
30. Lesco Borner M, Pierre B, Saikis-Karaim D, Lubera S, Bergogne-Berezin E. Susceptibility of Xanthomonas maltophilia to six quinolones and study of outer membrane proteins in resistant mutants selected in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:669-71.

BOLSA DE ESTUDO 05

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DOENÇAS INFECCIOSAS

Prof. Doutor Carvalho Araújo

Abbott Virologia

A Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas (SPDI), com o apoio de Abbott Laboratórios, Lda., institui uma Bolsa de Estudo anual, no valor de 10.000 Euros (dez mil euros), destinada a subsidiar um projecto de investigação ou um estágio de formação na área das Doenças Infecciosas ou da Microbiologia Clínica.

O projecto de investigação ou o estágio de formação poderão desenvolver-se num Centro nacional ou estrangeiro. .

Abbott Virologia
Da Pesquisa à Realidade

ABBOTT LABORATÓRIOS, LDA
Rua C dade de Cordova 1A Alfragide • 2610 036 Amadora
Tel 21 472 70 00 • Fax 21 471 44 92
Capital Social 7 385 850 Euros • N Pessoa Colectiva 500 096 148
Reg Cons Reg C Amadora n 1840

2005 HPPD07



Infecção por Streptococcus Suis

Uma Causa Rara de Meningite no Homem

Inês Vaz Pinto[1], João Paulo Caixinha[2], Vanda Castro[2], Anabela Marques[1], Ana Fonseca[3], José Vera[4]

1 Interna do Internato Complementar, Serviço de Medicina Interna, Hospital Condes de Castro Guimarães, Cascais.
2 Assistente Hospitalar Eventual, Serviço de Medicina Interna, Hospital Condes de Castro Guimarães, Cascais.
3 Assistente Hospitalar de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia, Hospital Condes de Castro Guimarães, Cascais.
4 Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Medicina Interna, Hospital Condes de Castro Guimarães, Cascais.

RESUMO

O Streptococcus suis é um agente patogénico do porco, provocando sobretudo meningite e choque séptico. A infecção em humanos é rara, sendo uma zoonose com risco profissional conhecido. A apresentação mais frequente é a meningite, que cursa com uma baixa mortalidade, mas com sequelas frequentes de surdez e ataxia.
Apresentamos um caso clínico típico de meningite por Streptococcus suis em doente com exposição profissional compatível.
Os Autores discutem este caso raro, realçando a importância da história profissional e epidemiológica para o diagnóstico diferencial de infecções do sistema nervoso central em adultos.

Palavras-chave: Streptococcus suis. Meningite. Zoonose.

SUMMARY

Streptococcus suis is a known pathogen of the pig, causing mainly meningitis and septic shock. Infection in humans is rare, being a zoonosis with known occupational risk. The most frequent clinical presentation is meningitis, which is usually of low mortality, but with common sequelae of deafness and ataxia.
We present a typical case of Streptococcus suis meningitis in a patient with occupational exposure.
The authors discuss this rare case, focusing on the relevance of occupational and epidemiological history for the differential diagnosis of central nervous system infections in adults.

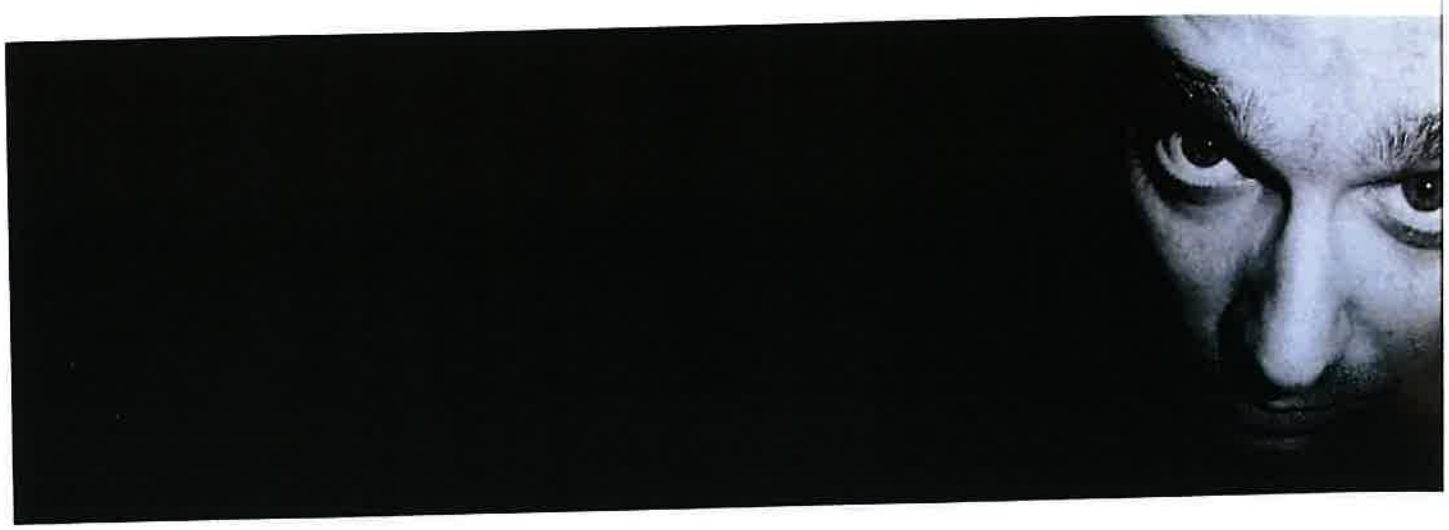
Key words: Streptococcus suis. Meningitis. Zoonosis.

INTRODUÇÃO

A infecção humana por Streptococcus suis é rara, encontrando-se descritos na literatura mundial cerca de 150 casos(1, 2). O Streptococcus suis é um microorganismo causador de meningite e outras infecções no gado suíno. A sua transmissão ao Homem ocorre no contexto de exposição profissional, em actividades relacionadas com a criação, abate ou outro manuseamento deste tipo de gado(2, 3, 4).
Apresentamos um caso clínico de meningite por Streptococcus suis verificada num doente com história epidemiológica compatível. Discutimos a abordagem deste tipo de infecções e revemos as suas complicações.

CASO CLÍNICO

Um homem de 46 anos, previamente saudável, recorre ao serviço de urgência referindo mal estar generalizado, cefaleia occipital e febre de 38º Celsius. Trabalhava como cortador de carnes no talho de uma grande superfície comercial, e encontrava-se bem até dois dias antes do internamento. Ao exame objectivo o doente tinha bom estado geral, estava vigil e orientado. Parecia haver uma ligeira hipoacusia à direita. Estava febril, mas não havia rigidez da nuca ou outros sinais de irritação meníngea. O restante exame era negativo. As análises efectuadas ao sangue revelaram leucocitose com neutrofilia, sem outras alterações de destaque. A radiografia do tórax era normal. Efectuou-se punção lombar, e o exame do líquido cefaloraquidiano (LCR) revelou pleocitose com neutrofilia. A coloração de Gram do sedimento do LCR mostrou cocos Gram positivos aos pares. Presumiu-se como diagnóstico a meningite pneumocócica, tendo-se iniciado antibioticoterapia empírica com ceftriaxone, 4 gramas/dia, por via endovenosa. Ao terceiro dia de internamento hospitalar foi isolado Streptococcus suis da cultura de LCR. Iniciou-se então terapêutica coadjuvante com dexametasona.
O doente evoluiu favoravelmente, com apirexia e manutenção do estado de consciência. A observação por Otorrinolaringologia concluiu haver história de surdez já com dez anos de evolução, sem etiologia conhecida, o que dificultou o estabelecimento de qualquer relação causal entre a surdez objectivada e os dados clínicos mais recentes.
Manteve no entanto cefaleias persistentes e discreta ataxia, manifestada sobretudo por desiquilíbrio na marcha, o que levou à realização de outros exames complementares: Tomografia computadorizada (TC) crâneo-encefálica (CE) que



revelou sequelas de otomastoidite crónica à direita, sem outras alterações significativas da massa encefálica; Ressonância magnética nuclear (RMN) CE, que mostrou provável trombose do seio lateral com recanalização parcial, e esclerose da mastóide direita.

O doente teve alta melhorado, mas manteve queixas de cefaleias occipitais esporádicas e ligeiro desiquilíbrio na marcha.

METODOLOGIA

A infecção por Streptococcus suis em humanos é habitualmente causada pelo serotipo II, que foi aquele encontrado no caso que aqui apresentamos(1,5,6). Trata-se de uma zoonose com risco laboral conhecido, sobretudo profissionais ligados ao abate e manuseamento de gado porcino, como talhantes, trabalhadores de matadouros e também os criadores de gado (2, 3, 4). Apresenta-se principalmente sob a forma de meningite purulenta e choque séptico, mas também pode provocar pneumonia, artrite ou endocardite. Não tem uma mortalidade elevada, mas apresenta como complicação frequente a surdez, atribuída possivelmente a labirintite supurativa, e a ataxia(1,2,6).

A terapêutica indicada é a penicilina(2,7). No caso que aqui apresentamos a meningite evoluiu de uma forma favorável, apesar de o doente referir ainda, à data da alta, queixas pontuais de cefaleias e desiquilíbrio.

A utilização de corticoterapia adjuvante na meningite purulenta com vista a diminuir as sequelas neurológicas, nomeadamente a surdez, é ainda controversa, e apesar de a maioria dos estudos existentes abordar sobretudo a população pediátrica, o seu uso em adultos não é de todo infrequente(8,9,10). A opção pelo uso de dexametasona neste caso surgiu na altura do diagnóstico microbiológico definitivo, tendo em conta o facto de a sequela mais frequente da meningite por Streptococcus suis ser a surdez. No entanto, especificamente neste caso, a história prévia de surdez e os achados imagiológicos de esclerose da mastóide direita e trombose do seio lateral homolateral, permitem especular que o défice auditivo objectivado esteja relacionado com uma otite crónica não tratada e suas prováveis complicações, e não com a história da doença actual.

A antibioticoterapia com ceftriaxone foi iniciada empiricamente antes de se conhecer o diagnóstico microbiológico definitivo. Apesar de a terapêutica de eleição para este tipo de meningite ser a penicilina, perante a boa evolução clínica e laboratorial sob ceftriaxone optámos por não efectuar qualquer alteração(6,7). Salientamos a importância de uma história profissional e epidemiológica colhida no primeiro contacto com o doente, que pode obrigar a um alargamento das hipóteses diagnósticas a considerar, e assim possibilitar o tratamento atempado de uma infecção com eventuais sequelas importantes(6).

CORRESPONDÊNCIA
Inês Vaz Pinto
Serviço de Medicina Interna
Hospital Condes de Castro Guimarães
Rua Francisco Avillez
2750 Cascais

BIBLIOGRAFIA

1. Celins Sclarsky DF, Moreno Muñoz R, Campillo Alpera MS, Pardo Serrano FJ, Gomez Gomez A, Martinez-Lozano ND. Streptococcus suis meningitis. Am Med Interna 2001; 18 (6): 277-8.
2. Kay R, Cheng AF, Tse CY. Streptococcus suis infection in Hong Kong. QJM 1995; 88(1): 39-47.
3. Dupas D, Vigneau M, Genet C. Streptococcus suis meningitis. A severe noncompensated occupational disease. J Occup Med 1991; 33(1): 110-5.
4. Halaby T, Kuijpers E, Ruppers R, Spanjaard L, Lamiet M, Sarabi J. Streptococcus suis meningitis, a zoonosis. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144(12): 563-5.
5. Lutticken R, Temme N, Hahn G, Bartelheimer EW. Meningitis caused by Streptococcus suis: case report and review of the literature. Infection 1980; 8(2): 55-6.
6. Arends JP, Zanen HC. Meningitis caused by Streptococcus suis in humans: analysis of the characteristics of 25 cases and review of the literature. Rev Infect Dis 1988; 10(1): 131-7.
7. Marie J, Morvan H, Berthelot-Herault F, Sanders P, Kempf I, Gautier-Bouchardon AV, Jouy E, Kobisch M. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus suis isolates from swine in France and from humans in different countries between 1996 and 2000. J Antimicrob Chemother 2002; 50(2): 201-9.
8. Coyle PK. Glucocorticoids in central nervous system bacterial infection. Arch Neurol 1995; 52(7): 720-30.
9. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997; 278(11): 925-31.
10. Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, Camus C, Michelet C, Le Conte P, Brissaud E. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. Adult Meningitis Steroid Group. Intensive Care Med 1996; 22(5): 423-30.



Doenças Linfoproliferativas em Indivíduos Infectados por VIH

L. Duque, M. Pina, A. C. Miranda, F. Borges, K. Mansinho

Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital de Egas Moniz S.A.

Agradecimento à Dra Isabel Ribeiro (Serviço Hematologia do Hospital de Egas Moniz S.A.) pela revisão e sugestões efectuadas

RESUMO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças linfoproliferativas, particularmente de Linfoma não-Hodgkin e Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central, sendo frequente o elevado grau de agressividade histológica e clínica.

Com o advento da Terapêutica Anti-retroviral de Elevada Eficácia assistiu-se a uma redução acentuada da incidência das habituais infecções oportunistas, ocupando agora as neoplasias e em particular as doenças linfoproliferativas a liderança das causas de mortalidade nos indivíduos infectados.

Os autores apresentam neste texto uma revisão sobre a etiopatogenia, epidemiologia, clínica, histopatologia, diagnóstico e terapêutica, focando alguns aspectos importantes para a prática clínica à luz da literatura publicada.

SUMMARY

Infection with Human Immunodefficiency Vírus (HIV) is associated with an increased risk of aggressive lymphoproliferative disease, in particular Non-Hogkin's Lymphoma and Primary Central Nervous System Lymphoma.

With the increasing use of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), the incidence of opportunistic infections decreased and tumours, in particular lymphoproliferative disease, became the leading cause of death in HIV infected individuals.

The authors present a revision article on pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, pathology, diagnosis and treatment of HIV-associated lymphoproliferative disease, focusing on some practical clinical issues.

INTRODUÇÃO

Desde 1973 que se assistiu a um aumento da incidência do Linfoma não Hodgkin (LNH), atribuindo-se este aumento, em parte, à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).(1) As descrições dos primeiros casos da Síndroma da Imuno-deficiência Adquirida (SIDA) datam de 1981, em homens homossexuais em São Francisco e Nova Iorque, aparentemente saudáveis e sem evidência prévia de imunodepressão subjacente, apresentando pneumonia a Pneumocystis carinii, candidose das mucosas e lesões de Sarcoma de Kaposi.(2,3) Pouco tempo depois foi identificado um retrovírus, inicialmente denominado HTLV-III (Human T cell Lymphotropic Vírus III) como responsável pela profunda imunodepressão apresentada por estes indivíduos. Em 1982 foram descritos 4 casos de LNH agressivo em homens jovens de São Francisco, tendo-se verificado um aumento da incidência de linfomas agressivos nesta população.

Estima-se que a frequência de LNH nos indivíduos infectados pelo VIH esteja aumentada entre 60 a 250 vezes em relação à da população geral.(4) A incidência do LNH associada à infecção VIH é tão significativa que constituiu uma indicação para realização de serologia para o VIH. O LNH foi incluído pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) como condição definidora de SIDA em 1985, estimando-se que ocorra em cerca de 3% dos infectados como manifestação inicial e em até 25% dos indivíduos durante o curso da infecção. São também condições neoplásicas definidores de SIDA o Sarcoma de Kaposi e o carcinoma invasivo do colo do útero. O Linfoma de Hodgkin (LH) não é considerado critério de SIDA apesar da sua frequência ser cerca de 8 vezes superior em indivíduos infectados pelo VIH.(5)

Desde o início do uso generalizado de combinações terapêuticas de elevada eficácia (TARV) no tratamento da infecção pelo VIH, a incidência de infecções oportunistas (IO) diminuiu significativamente aparecendo agora as neoplasias e particularmente as doenças linfoproliferativas como as mais frequentes causas de mortalidade nesta população. (6). A relação entre o grau de imunodepressão, avaliado através da contagem de células CD4, e o desenvolvimento de linfoma nem sempre é linear, podendo ocorrer em qualquer estádio da infecção por VIH. No entanto, o Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC) e o LNH de grandes células B são mais frequentes em indivíduos com imunodepressão marcada. Parece também existir uma correlação entre o prognóstico e o grau de imunodepressão apresentado na altura do diagnóstico da doença linfoproliferativa. Se bem que parece não merecer discussão o aumento da sobrevida das doen-

ças linfoproliferativas associadas à infecção pelo VIH após a introdução da terapêutica anti-retroviral de elevada eficácia (7), não há ainda consenso em relação à diminuição ou não da sua incidência nos indivíduos seropositivos para VIH após o aparecimento das novas terapêuticas. Segundo o French Hospital Database Study (FHDS) ter-se-á verificado diminuição marcada da incidência tanto do LNH sistémico como do LPSNC (8), obtendo-se, no entanto, taxas de incidência semelhantes quando analisadas em função do status imunológico (estratificada de acordo com a contagem de células CD4); já a avaliação do Multicenter AIDS Cohort Study não evidenciou alteração significativa da incidência do LNH sistémico, mas os resultados foram concordantes com os dados do FHDS quanto à diminuição da incidência do LPSNC.

ETIOPATOGENIA

A infecção pelo VIH predispõe os indivíduos ao desenvolvimento de vários processos linfoproliferativos, nomeadamente linfadenopatias benignas e linfomas, num amplo espectro clínico-patológico.(9) Os linfomas nos indivíduos com infecção pelo VIH resultam de uma interacção complexa de vários factores (10,11) entre os quais a activação crónica dos linfócitos B no contexto de estimulação antigénica prolongada, associada à desregulação da produção de citoquinas (cursando com aumento da produção de algumas citoquinas como a IL-6 e IL-10 e produção deficiente de outras como a IL-2 e IL-12). Após uma fase inicial de proliferação humoral policlonal poder-se-á seguir uma nova fase de expansão oligoclonal de células B.

Concomitantemente, o aparecimento de alterações genéticas (mutações ou desregulação a nível dos genes c-myc, p53, ras e bcl-6) e a co-infecção por vírus oncogénicos, como o vírus de Epstein Barr (VEB), o Herpesvírus Humano do tipo 8 e provavelmente o Vírus da Hepatite C, contribuem para o desenvolvimento de doença linfoproliferativa.(11) Cerca de 40-60% dos LNH sistémicos e 100% dos LPSNC apresentam DNA do VEB no núcleo das células neoplásicas, sendo esta associação mais frequente nos Linfomas Imunoblásticos e de Grandes Células. (9,11, 13)

A raça caucasiana parece ter uma incidência aumentada de LNH em relação à raça negra (37% versus 11%) o que se pensa estar relacionado com a maior frequência da variante 3'A do factor 1 derivado das células do estroma (SDF1-3'A), que condiciona alterações de algumas citoquinas (família CXC). (10)

LINFOMA NÃO HODGKIN

Os LNH mais frequentes nos indivíduos infectados pelo VIH dividem-se em três grandes grupos: Linfoma Sistémico, Linfoma Primário do SNC e Linfoma Primário Exsudativo (das cavidades serosas) (LPE), representando cerca de 80%, 12% e 2% dos casos, respectivamente. O LPSNC e o LPE afectam essencialmente os indivíduos com imunodepressão acentuada. São tumores de alto ou intermédio grau de malignidade, o que justifica a sua agressividade clínica, com rápida evolução e disrupção precoce das barreiras anatómicas. A grande maioria dos Linfomas não-Hodgkin são de células B. Muito raramente apresentam origem em células T ou apresentam baixo grau de malignidade (13), não sendo nestes casos condições definidoras de SIDA.

O quadro clínico caracterizado por febre, sudorese profusa, astenia, anorexia e perda ponderal é inespecífico, podendo no entanto, surgir como manifestação inicial de doença linfoproliferativa. A presença de adenomegálias aumenta o grau de suspeita clínica podendo também aparecer no contexto de Linfadenopatia Generalizada Persistente (LGP) ou de infecções oportunistas, nomeadamente tuberculose ganglionar. Estes indivíduos deverão ser submetidos a vigilância clínica apertada, com um exame clínico minucioso com especial atenção à presença de outras adenopatias palpáveis, hepatoesplenomegália e outras massas anormais, quase sempre culminando em biópsia ou excisão ganglionar. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) deve ser evitada, dado que a sua negatividade não permite excluir o diagnóstico e a escassez do material obtido não permite o correcto diagnóstico anatomo-patológico, imunológico e de genética molecular (ex. detecção do genoma do VEB por PCR). A sua utilidade deve restringir-se à confirmação de recidivas em pacientes com diagnóstico previamente sustentado e para avaliação do envolvimento de outros locais.(18,19) Também de extrema importância na investigação destes doentes são o hemograma de sangue periférico, doseamento de lactato desidrogenase sérica (LDH), Beta-2-micro-globulina, proteína C reactiva, transaminases, bilirrubina, cálcio, ácido úrico, proteínas séricas e imunoglobulinas, assim como as serologias para vírus da hepatite B e C, CMV e EBV. A biópsia óssea e exame do aspirado de sangue medular permitem diagnosticar invasão medular que ocorrerá em mais de 20% dos indivíduos (13). O exame anatomo-patológico do LCR em busca de linfócitos atípicos permite o diagnóstico do envolvimento leptomeníngeo, podendo os parâmetros bioquímicos do LCR ser completamente normais e não existir pleocitose. A imunocitometria do LCR pode auxiliar na distinção entre linfocitose de causa linfomatosa versus reactiva, mas a sensibilidade desta técnica é prejudicada pela escassez de células. O estudo imagiológico deverá consistir de radiograma torácico e de estudo por TAC das regiões cervical, torácica, abdominal e pélvica para documentação de adenopatias e de massas extra-ganglionares, assim como de estudo por TAC ou RMN do SNC para avaliação de envolvimento leptomeníngeo e parenquimatoso. A gamagrafia com gallium-67 é de especial utilidade porque possibilita a distinção entre adenopatias linfomatosas e reactivas assim como entre lesões de linfoma activo e massas residuais.

O estadiamento da doença é efectuado utilizando a classificação de Ann-Arbor, avaliando a presença de sintomas sistémicos B (febre, sudorese nocturna, perda ponderal), assim como o número de cadeias ganglionares envolvidas, sua localização e a existência de doença extra-ganglionar.

Nos doentes infectados pelo VIH são ha-

bituais a presença de sintomas B e a apresentação em estádios avançados da doença com envolvimento de várias cadeias ganglionares, extra-nodal, da medula óssea (20%), do tubo digestivo (4-28%) ou do SNC (20%).(13)
Em termos histopatológicos podem dividir-se em Burkitt e Burkitt-like, linfoma de grandes células e linfoma imunoblástico de grandes células (plasmocitóide). Entre 32 a 57% dos novos casos de LNH apresentam critérios prévios de SIDA, estimando-se que entre 50 e 80% dos mesmos refiram sintomas B.
São factores de mau prognóstico um Índice de Karnofsky inferior a 70%, diagnóstico de SIDA prévio, contagem de células CD4 inferior a 100/µl, doença em estádio III-IV (envolvimento de cadeias ganglionares de ambos os lados do diafragma ou extra-nodal), LDH elevada, utilização de drogas por via endovenosa, idade superior a 35 anos e a apresentação de LPSNC. O envolvimento leptomeníngeo em doentes com linfoma sistémico não parece estar associado a um pior prognóstico. (20)
Em relação à terapêutica do Linfoma não Hodgkin nenhum esquema se mostrou consistentemente superior aos restantes nos vários estudos realizados até à data. Segundo Antinori et al, a resposta à quimioterapia e sobrevida nos doentes com evidência de reconstituição imunológica induzida pela terapêutica anti-retroviral de elevada eficácia é claramente superior em relação aos tratados só com quimioterapia, não se verificando aumento da toxicidade significativo no primeiro grupo. (7,21)
Os doentes com contagem de células T CD4+ superior a 200 cels/µ têm indicação para realização de esquema CHOP dose standard (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona). Em doentes com contagem de células T CD4+ inferior a 200 cels/µl devem ser tratados com esquema mBACOD com redução de dose (ciclofosfamida, bleomicina, doxorubicina, vincristina, metotrexato/leucovirina). (12)
Recomenda-se a realização de profilaxia de rotina para o SNC com metotrexato intratecal ou citosina-arabinosídeo. (13,14)
Está sob investigação o papel do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) na terapêutica do linfoma não Hodgkin nos infectados pelo VIH em associação a esquema de quimioterapia, estando a decorrer estudo comparativo entre CHOP e CHOP associado a rituximab.
Outras terapêuticas, nomeadamente a imunomodulação com interleucina-2 poderão ter algum benefício no tratamento desta condição. A IL-2 quando administrada em baixas doses durante longos períodos promove a produção de importantes citoquinas necessárias para uma imunidade celular eficaz. Não se sabe ainda até que ponto é reforçada a vigilância das células B malignas por parte das células T nos indivíduos infectados pelo VIH, sendo necessários mais estudos para avaliação da sua eficácia no tratamento do LNH-VIH.(10)

LINFOMA PRIMÁRIO DO SNC

Considerado desde 1982 critério definidor de SIDA, representa entre 18 e 42% de todos os LNH diagnosticados afectando cerca de 3% dos doentes com SIDA e calculando-se a sua incidência nos doentes com infecção VIH aumentada em cerca de 1000 vezes comparativamente à população geral. Afecta de igual modo todos os grupos de infectados por VIH, independentemente da forma de aquisição da infecção e atinge essencialmente os indivíduos com compromisso grave da sua imunidade avaliado como contagem de células CD4 inferior a 50 células/mm3. A sua incidência diminuiu após a generalização da terapêutica anti-retroviral de elevada eficácia. (8) Em termos anatomopatológicos a maioria são de células B e de alto grau de malignidade, sendo o subtipo imunoblástico o mais frequente. Pode manifestar-se com um quadro confusional ou com défices neurológicos focais como hemiparésia, disfasia ou alterações dos pares cranianos (em cerca de 30-50% dos doentes) ou mesmo com evidência clínica e oftalmoscópica de hipertensão intra-craniana.
As lesões (múltiplas em cerca de 50% dos casos) podem envolver os hemisférios cerebrais, sendo característica a invasão peri-ventricular, ou envolverem o tálamo, os gânglios da base, o corpo caloso, cerebelo e tronco cerebral. No estudo por TAC podem captar contraste de forma difusa ou em anel e por vezes, o diagnóstico diferencial com as lesões de toxoplasmose cerebral só é possível através da avaliação da resposta clínica e imagiológica à terapêutica anti-toxoplasma. A RMN não parece ser mais específica em relação à TAC no diagnóstico diferencial das lesões, mas demonstrou, no entanto, maior sensibilidade na detecção de lesões de menores dimensões. O estudo SPECT com Tl-201 pode ser útil no diagnóstico diferencial com toxoplasmose, sendo que a ausência de captação de tálio nas imagens iniciais torna o diagnóstico de LPSNC menos provável e sendo que se tanto o estudo com tálio e a PCR para EBV no LCR são positivos o diagnóstico de linfoma será provável. A detecção do DNA do vírus de Epstein-Baar isoladamente possui uma sensibilidade estimada de 80-90% e uma especificidade de quase 100% no diagnóstico. No entanto, Licho et al defendem que só a biópsia cerebral permite o diagnóstico de certeza do LPSNC, questionando a utilidade do estudo SPECT com Tl-201 no diagnóstico diferencial entre o LPSNC e outras lesões ocupando espaço.(15) A detecção de CD23 soluvel a nível do LCR pode também auxiliar o diagnóstico de LNHSNC (e não só LPSNC), estimando-se a sua sensibilidade e especificidade em 77% e 94% respectivamente.(16)
O tratamento consiste essencialmente em radioterapia, podendo a associação de quimioterapia aumentar a sobrevida destes indivíduos. A administração de metotrexato por via endovenosa parece ser uma alternativa à radioterapia, estando associado a uma melhor qualidade de vida, segundo o estudo apresentado por Jacomet et al (17)
Segundo os dados apresentados por Hoffmann et al, a reconstituição imunológica induzida pelo uso de terapêutica antiretroviral de elevada eficácia aumenta significativamente a sobrevida dos doentes com LPSNC associado à infecção por VIH.(13, 22)

LINFOMA PRIMÁRIO EXSUDATIVO

O Linfoma Primário Exsudativo é um subtipo de LNH (representando entre 2 a 5%

dos casos de LNH) caracterizado pelo envolvimento primário das cavidades serosas, como a pleura, pericárdio ou peritoneu, poupando os gânglios linfáticos. Afecta predominantemente homens homossexuais infectados por VIH e está relacionado com co-infecção pelos vírus herpes 8 (Vírus Herpes Humano do tipo 8 ou Vírus Herpes Humano Associado ao Sarcoma de Kaposi) e VEB, em 100% e em 75% dos casos respectivamente. (23, 24)

LINFOMA DE HODGKIN

Os vários estudos efectuados evidenciaram uma incidência de LH aumentada de 2 a 8 vezes nos indivíduos infectados por VIH (5), não sendo critério definidor de SIDA, ao contrário do LNH. Entre os indivíduos com infecção por VIH, os utilizadores de drogas por via endovenosa representam a maioria (84-88%) de todos os casos de LH, de acordo com estudos realizados em Espanha e Itália. (25,26)

A distribuição dos vários subtipos histológicos do LH parece ser diferente nos infectados por VIH, segundo estudos europeus e americanos, com predomínio dos subtipos com pior prognóstico, em especial o de celularidade mista (entre 41 a 100%) (25,27,28,29). Segundo o estudo italiano (25) os casos de celularidade mista e deplecção linfocitária representavam 66% de todos os doentes com infecção VIH, comparativamente com apenas 29% dos não infectados, sendo neste último grupo os subtipos de predomínio linfocitário e esclerose nodular os mais frequentes (71% versus 34% nos infectados por VIH). Parece também mais importante nos indivíduos infectados por VIH o papel do VEB na patogenia do LH, tendo-se documentado a sua presença em 78-100% dos casos (versus 25% dos casos nos não infectados pelo VIH). (5, 25,28,30)

Segundo as revisões efectuadas por Spina (5) e Errante (29) cerca de 75-90 % dos pacientes apresentam-se em estádio III e IV da classificação de Ann-Arbor com envolvimento extra-ganglionar frequente, sendo que percentagem semelhante de doentes apresentava sintomas B. A percentagem de doentes com diagnóstico prévio de SIDA variou entre o e 46%, segundo as várias séries e a contagem de células CD4 na altura do diagnóstico de LH variou entre 150 e 306 células/ul (medianas). O envolvimento do mediastino parece ser também menos frequente no LH associado à infecção por VIH, sendo o envolvimento extra-ganglionar mais frequente nos indivíduos infectados.(5)

A quimioterapia tem papel fulcral no tratamento destes doentes, dada a habitual extensão da doença no momento do diagnóstico. O esquema terapêutico clássico é ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina).

As respostas com remissão completa são apenas de 40 a 80%, segundo várias séries, com medianas de sobrevivência entre os 8 e os 20 meses, muito inferiores aos verificados nos doentes não infectados por VIH. Vários factores podem contribuir para o pior prognóstico do LH nos indivíduos infectados, nomeadamente a potenciação da mielotoxicidade dos agentes quimioterápicos pelas alterações da hematopoiesese associada à infecção VIH e o agravamento da imunodeficiência subjacente, facilitando assim o desenvolvimento de infecções oportunistas.

BIBLIOGRAFIA

1. Ziegler JL et al: "Non-Hodgkin's Lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the Acquired Immunodeficiency Syndrome.";NEJM 1984; 311: 565-570
2 Gottlieb MS et al: "Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency"; NEJM 1981:305: 1425-1430
3 Massur H et al: "An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumoniae: initial manifestation of cellular immune dysfunction."; NEJM 1981; 305: 1431-1438
4 Goedert JJ: "The Epidemiology of Acquired Immunodeficiency Syndrome Malignacies"; Semin Oncology 2000: 27, 390-401
5 Spina et al: "Hodgkin's disease in HIV infected individuals" Curr Opin Oncol 1999"; 11: 522-526
6 Petruckevitch A et al: " Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2084 HIV infected persons in London "; AIDS. 1998; 12: 1007-1013
7 Antinori et al: 'Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy"; AIDS 2001; 15:1483-1491
8 Besson et al: 'Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy": Blood 2001, vol 98, 8: 2339-2344
9 Knowles DM: "Immunodeficiency associated disorders."; Mod Pathol 1999, 12: 200-217
10 Baiocchi RA et al: "Cytokines in the evolution and treatment of AIDS-lymphoma "; Current Opin Oncol 1999, 11: 516-521
11 Joseph S Pagano: "Viruses and Lymphomas"; NEJM 2002: vol 347,2: 78-79
12 Sande et al "The Stanford Guide to HIV and AIDS Therapy 2002", 11th edition
13 Mediavilla et al: " Linfomas en pacientes infectados por el virus de la immunodeficiencia humana' Arán editores, p 40-42, 62, 64, 65, 76, 83-90
14 Little et al: "Systemic Chemotherapy for HIV-associated Lymphoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy"; Current Opinion in Oncology 2000, 12: 438-444).
15 Licho et al: "Inaccuracy of Tl-201 brain SPECT in distinguishing cerebral infections from lymphoma in patients with AIDS"; Clin Nucl Med 2002, 27(2): 82-86..
16 Bossolasco et al :"Soluble CD23 in cerebrospinal fluid: a marker of AIDS-related non-Hodgkin's Lymphoma in the brain": AIDS 2001, 15:1109-1113)
17 Jacomet et al: "Intiavenous methotrexate for primary central nervous system lymphoma": AIDS1997, 11: 1725 1730)
18 Levine AM et al: "Results of initial diagnostic lymph node biopsy in homosexual men with generalized lymphadenopathy"; J Clin Oncol 1985; 4 : 165-169
19 Ribeiro A., Doroana M.: "Linfomas em doentes com infecção VIH", Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 2001, números 1-4: 21-26
20 Liebman et al: "Williams' Hematology: The Acquired Immunodeficiency Syndrome" 6th edition, McGrawHill: 985-997
21 Powles et al: "Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma"; AIDS 2002, 16: 531-536
22 Hoffmann et al: "Survival of AIDS patients with Primary Central Nervous System Lymphoma is dramatically improved by HAART-induced imune recovery": AIDS 2001, 15:2119-2127)
23 Nador RG et al: "Primary Effusion Lymphoma: A Distinct Clinicopathological Entity Associated with The Kaposi s Sarcoma-associated Herpes Virus"; Blood 1996, Vol 88, 2, pp 645-656
24 Carbone A et al. "HHV-8 positive body-cavity-oased lymphoma : a novel lymphoma entity." Br J Haematol 1997; 515-522
25 Tirelli U et al: "Hodgkin's Disease and Human Immunodeficiency Virus : clinicopathological and virological features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumours"; J Clin Oncol 1995; 13: 1758-67
26 Rubio R.: 'Hodgkin's disease associated with immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases". Cancer 1994; 73: 2400-2407
27 Ree HJ et al: " Human Immunedeficiency Virus-associated Hodkin's Disease"; Cancer 1991; 67 : 1614-21
28 Beilas C et al: "Pathological, immunological and molecular features of Hodgkin's Disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary Hodgkin's Disease"; Am J Surg Pathol 1996; 20: 1520-1524
29 Errante et al: " Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: An experience with epirubicin, bleomycin, vinblastin and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF"; Ann Oncol 1999; 10: 189-195
30 Goedert JJ et al : « Spectrum of AIDS associated malignancy disorders » ; Lancet 1998 ; 351 : 1833-39.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO
INVANZ 1 g pó para concentrado para solução para perfusão
2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Cada frasco para injectáveis contem 1,0 g de ertapenem equivalente a 1,046 g de ertapenem sódico. Excipientes, ver 6.1
3. FORMA FARMACÊUTICA
Pó para concentrado para solução para perfusão. Pó branco a esbranquiçado
4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS
4.1 Indicações terapêuticas *Tratamento das seguintes infecções em adultos, quando causadas por bactérias com susceptibilidade ao ertapenem comercial ou muito provável, e quando for necessária terapêutica por via parentérica (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas): Infecções intra-abdominais; Pneumonia adquirida na comunidade; Infecções ginecológicas agudas. Devem ter-se em consideração os normais orientadores sobre o uso adequado dos produtos antibacterianos.*
4.2 Posologia e modo de administração *A dose de INVANZ é de 1 grama (g) administrado uma vez por dia por via intravenosa. Administração por via intravenosa: INVANZ deve ser administrado por perfusão durante um período de 30 minutos. A duração habitual da terapêutica com INVANZ é de 3 a 14 dias, podendo variar, dependendo do tipo e gravidade da infecção e do(s) microrganismo(s) patogenico(s). Quando for clinicamente indicado, pode ser implementada a transferência para um medicamento anti-bacteriano de administração oral adequado, se tiver ocorrido melhoria clínica. Insuficiência renal: INVANZ pode ser usado para o tratamento de infecções em doentes com insuficiência renal. Em doentes que tenham depuração da creatinina > 30 ml/min/1,73 m², não é necessário qualquer ajustamento posológico. Os dados existentes sobre segurança e eficácia do ertapenem em doentes com insuficiência renal avançada são inadequados para apoiar uma recomendação posológica. Consequentemente, o ertapenem não deve ser usado nestes doentes. (Ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Doentes em hemodiálise: Os dados existentes sobre segurança e eficácia do ertapenem em doentes em hemodiálise são inadequados para apoiar uma recomendação posológica. Consequentemente, o ertapenem não deve ser usado nestes doentes. Insuficiência hepática: Não é recomendada qualquer ajustamento posológico em doentes com função hepática diminuída (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas, Populações especiais). Idosos: A dose recomendada de INVANZ deve ser administrada, excepto em casos de insuficiência renal avançada (ver Insuficiência renal). Crianças e adolescentes: Não foram estabelecidos a segurança e eficácia. Assim não é recomendada a utilização em doentes com menos de 18 anos de idade.* ***4.3 Contra-indicações*** *Hipersensibilidade ao ertapenem ou a qualquer dos excipientes. Hipersensibilidade a qualquer outro agente anti-bacteriano do grupo carbapenem. Hipersensibilidade grave (ex. reacções anafilácticas reacções cutâneas graves) a qualquer outro tipo de agentes anti-bacterianos beta-lactâmicos (ex. penicilinas ou cefalosporinas).*
4.4 Advertências e precauções especiais de utilização *Foram relatadas reacções de hipersensibilidade (anafilácticas) graves e ocasionalmente fatais em doentes a receber terapêutica com beta-lactâmicos. Há maior probabilidade destas reacções ocorrerem em indivíduos com história de hipersensibilidade a múltiplos alergenos. Antes de se iniciar a terapêutica com o ertapenem, deverá ser feita um interrogatório cuidadoso relativamente a anteriores reacções de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas, outros beta-lactamicos e outros alergenos (ver secção 4.3 Contra-indicações). Se ocorrer uma reacção alérgica ao ertapenem, a terapêutica tem que ser interrompida imediatamente. Reacções anafilácticas graves necessitam de imediato tratamento de emergência. Tal como acontece com outros antibióticos, a utilização prolongada do ertapenem pode resultar numa proliferação de organismos não susceptíveis. É essencial a avaliação constante do estado do doente. Se ocorrer uma superinfecção durante a terapêutica, devem ser tomadas medidas adequadas. Foram relatadas colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa com quase todos os medicamentos anti-bacterianos, incluindo o ertapenem, que pode variar em termos de gravidade, desde ligeira até acarretar risco de vida. Assim é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia subsequente à administração de medicamentos anti-bacterianos. Deve considerar-se a interrupção da terapêutica com INVANZ e a administração de tratamento específico para o Clostridium difficile. Não devem ser administrados medicamentos que inibam a peristaltismo. Não foi estabelecida a eficácia do INVANZ no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade causada pelo Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina. É limitada a experiência com a utilização de ertapenem no tratamento de infecções graves. Em estudos clínicos para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, 25 % dos doentes passíveis de avaliação tratados com ertapenem tinham doença grave (definida pelo índice de gravidade de pneumonia - > III). Num estudo clínico para o tratamento de infecções ginecológicas agudas, 26 % dos doentes passíveis de avaliação tratados com ertapenem tinham doença grave (definida por temperatura > 39 °C e/ou bacteriemia). Dos doentes tinham bacteriemia. Dos doentes passíveis de avaliação tratados com ertapenem num estudo clínico para o tratamento de infecções intra-abdominais, 39 % tinham peritonite generalizada e 39 % tinham infecções noutros locais para além do apêndice, incluindo o estômago, duodeno, intestino delgado, cólon e vesícula biliar. foi limitado o número de doentes envolvidos passíveis de avaliação, com valores de APACHE II > 15, não tendo sido estabelecida a eficácia nestes doentes.* ***4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção*** *É improvável a ocorrência de interacções causadas pela inibição da depuração mediada pela glicoproteína-P ou pela inibição da depuração dos medicamentos mediada pelo CYP (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Os agentes anti-bacterianos dos grupos penem e carbapenem podem diminuir os níveis séricos de ácido valpróico. Deve considerar-se a monitorização dos níveis séricos de ácido valpróico se o ertapenem for co-administrado com o ácido valpróico.* ***4.6 Gravidez e aleitamento*** *Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelam efeitos prejudiciais directos ou indirectos relativamente à gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Contudo, o ertapenem não deve ser usado durante a gravidez, excepto se o potencial benefício ultrapassar o potencial risco para o feto. O ertapenem é excretado no leite humano. Devido a potencial ocorrência de efeitos adversos nos lactentes, as mães não deverão amamentar os seus recém-nascidos enquanto lhes estiver a ser administrado ertapenem.*
4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas *Podem ocorrer tonturas e sonolência (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis) que podem afectar a capacidade de alguns doentes para conduzir ou utilizar máquinas.* ***4.8 Efeitos indesejáveis*** *O número total de doentes tratados com ertapenem em estudos clínicos foi superior a 1.900, dos quais mais de 1.650 receberam uma dose de 1 g de ertapenem. Foram relatadas reacções adversas (i.e. consideradas pelo investigador como possível, provável ou definitivamente relacionadas com o medicamento) em aproximadamente 20 % dos doentes tratados com ertapenem. O tratamento foi interrompido devido a reacções adversas em 1,3 % dos doentes. Para os doentes que receberam apenas INVANZ, as reacções adversas relatadas durante a terapêutica e num período de acompanhamento de 14 dias após a interrupção do tratamento foram: diarreia (4,9 %), complicações à nível da veia onde foi administrada a perfusão (4,5 %) e náuseas (2,8 %). Para os doentes que receberam apenas INVANZ, foram relatados as seguintes reacções adversas durante a terapêutica e num período de acompanhamento de 14 dias após a interrupção do tratamento: Frequentes ≥ 1/100, < 1/10; Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100; Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000 Perturbações sanguíneas e linfáticas: Raras: Neutropenia, trombocitopenia. Perturbações metabólicas e nutricionais: Raras: Hipoglicemia. Perturbações do sistema nervoso: Frequentes: Cefaleias; Pouco frequentes: Tonturas, sonolência; insónia, contusão, convulsões. Raras: Agitação, confusão, depressão, tremores. Perturbações cardíacas e vasculares: Frequentes: Flebite/tromboflebite. Pouco frequentes: Hipotensão. Raras: Arritmia, pressão arterial elevada, hemorragia, taquicardia. Perturbações respiratórias, torácicas e mediastínicas: Pouco frequentes: Dispneia, mal-estar da laringe. Raras: Congestão nasal, tosse, epistaxe, pneumonia, respiração ruidosa/sons na respiração sibilante. Perturbações gastrointestinais e hepatobiliares: Frequentes: Diarreia, náuseas, vómitos. Pouco frequentes: Obstipação, candidíase oral, enterocolite pseudomembranosa, regurgitação ácida, xerostomia, dispepsia, anorexia. Raras: Colecistite, disfagia, incontinência fecal, ictericia, perturbações do fígado. Perturbações dos tecidos cutâneo e subcutâneo: Frequentes: Exantema, prurido. Pouco frequentes: Eritema. Raras: Dermatite, dermatomicose, descamação, infecção de feridas pós-operatórias. Perturbações músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas: Raras: Cãibras musculares, dor no ombro. Perturbações renais e urinárias: Raras: Infecção do tracto urinário, insuficiência renal, insuficiência renal aguda. Perturbações do aparelho reprodutor e mamárias: Pouco frequentes: Vaginite. Raras: Aborto, hemorragia genital. Perturbações gerais e alterações no local de administração: Frequentes: Complicações a nível da veia onde foi administrada a perfusão. Pouco frequentes: Estrabismo, dor abdominal, candidíase, astenia/fadiga, infecção fúngica, febre, edema/tumefacção, dor precordial, alterações da palidez. Raras: Alergia, endurecimento no local de injecção, mal-estar, pentorite pélvica, perturbações da esclerótica, suicídio. Resultados laboratoriais: para os doentes que receberam apenas INVANZ, as anomalias laboratoriais mais frequentemente notadas e as respectivas taxas de incidência durante a terapêutica e num período de acompanhamento de 14 dias após a interrupção do tratamento foram: aumentos da ALT (4,6 %), AST (4,6 %), fosfatase alcalina (3,8 %) e contagem plaquetária (3,0 %). Para os doentes que receberam apenas INVANZ, foram relatadas as seguintes anomalias laboratoriais durante a terapêutica e num período de acompanhamento de 14 dias após a interrupção do tratamento: Frequentes ≥ 1/100, < 1/10; Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100; Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000. Parâmetros químicos: Frequentes: Aumentos da ALT da AST e da fosfatase alcalina; Pouco frequentes: Aumentos na bilirrubina sérica total, bilirrubina sérica indirecta, creatinina sérica, ureia sérica, glucose sérica; Raros: Diminuições do bicarbonato sérico, creatinina sérica e potássio sérico, aumentos da LDH sérica, fosfato sérico, potássio sérico. Hematologia: Frequentes: Aumento do número de plaquetas; Pouco frequentes: Diminuições dos leucócitos totais, plaquetas, neutrófilos segmentados, hemoglobina e hematócrito; aumentos dos eosinófilos, tempo de tromboplastina parcial activada, neutrófilos segmentados e leucócitos. Raras: Diminuição dos linfócitos; aumentos nos neutrófilos em faixa, linfócitos, metamielócitos, monócitos, mielócitos, linfócitos atípicos. Análise da urina: Pouco frequentes: Aumentos das bactérias na urina, leucócitos na urina, células epiteliais na urina e eritrócitos na urina; presença de leveduras na urina. Raras: Aumento do urobilinogénio. Outros: Pouco frequentes: Toxina do Clostridium difficile positiva.*
4.9 Sobredosagem *Não está disponível informação específica sobre o tratamento de sobredosagem com ertapenem. É improvável a ocorrência de sobredosagem com ertapenem. A administração intravenosa de ertapenem a voluntários saudáveis numa dose diária de 3 g durante 8 dias não provocou toxicidade significativa. Em estudos clínicos, a administração inadvertida de uma dose até 3 g num dia não causou reacções adversas importantes. Contudo, na eventualidade de ocorrência de sobredosagem, o tratamento com INVANZ deve ser interrompido devendo ser ministrado tratamento de suporte até que se verifique a eliminação renal. O ertapenem pode ser parcialmente removido por hemodiálise (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas), contudo, não está disponível informação sobre a utilização da hemodiálise para tratar a sobredosagem.*
5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propriedades farmacodinâmicas *Grupo farmacoterapêutico: Carbapenem, código ATC: J01D H XX. Mecanismo de acção: O ertapenem inibe a síntese da parede celular bacteriana, após ligação às proteínas de ligação à penicilina (PLPs). No caso da Escherichia coli, a afinidade e mais forte para as PLPs 2 e 3. Susceptibilidade microbiológica: Os valores de definição para os testes CIM de susceptibilidade gerais usados para separar os microrganismos patogenicos susceptíveis (S) dos microrganismos patogenicos resistentes (R) são: S ≤ 1 mg/ml e R > 8 mg/ml. O valor de definição para o teste CIM de susceptibilidade para os estreptococos, incluindo o S. pneumoniae e: S ≤ 2 mg/ml. A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies seleccionadas, sendo necessária informação sobre a resistência na região, particularmente no tratamento de infecções graves. Na União Europeia foi relatada a existência de focos de infecções localizados devidos aos organismos resistentes aos carbapenem. A seguinte informação fornece apenas uma orientação aproximada sobre a probabilidade dos microrganismos serem ou não susceptíveis ao ertapenem.*

Microrganismo patogénico resistências		Percentagem observadas n
Europa		
Susceptíveis:		
Aeróbios gram-positivos	*Estafilococos susceptíveis à meticilina (incluindo o Staphylococcus aureus)**	*0-5%*
	Streptococcus agalactiae; Streptococcus pneumoniae*; Streptococcus pyogenes**	*0-20 %*
Aeróbios gram-negativos	*Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli*, Haemophilus influenzae*; Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae*, Moraxella catarrhalis*, Morganella morganii, Proteus mirabilis*, Proteus vulgaris, Serratia marcescens*	
Anaeróbios	*Bacteroides fragilis e espécies do Grupo B fragilis*, Espécies do Clostridium (excepto o C. difficile)*, Espécies do Eubacterium*, Espécies de Fusobacterium*, Espécies de Peptostreptococcus*, Porphyromonas asaccharolytica*, Espécies de Prevotella**	
Resistentes:		
Aeróbios gram-positivos	*Corynebacterium jeikeium, Estafilococos resistentes a meticilina (incluindo o Staphylococcus aureus), Enterococos incluindo o Enterococcus faecalis e o Enterococcus faecium*	
Aeróbios gram-negativos	*Espécies de Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia*	
Anaeróbios	*Espécies de Lactobacillus*	
Outros	*Espécies de Chlamydia, Espécies de Mycoplasma, Espécies de Rickettsia, Espécies de Legionella*	

** A eficácia clínica foi demonstrada para os microrganismos isolados susceptíveis nas indicações clínicas aprovadas.*
† Não foi estabelecida a eficácia do INVANZ no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade provocada por Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina.

Prevalência: Para as espécies consideradas susceptíveis ao ertapenem, a resistência foi pouco frequente nos estudos de vigilância na Europa. Nos isolados de microrganismos resistentes foi observada resistência a outros agentes anti-bacterianos da classe dos carbapenem em alguns deles, mas não em todos os isolados. O ertapenem é efectivamente estável à hidrólise pela maioria das classes de beta-lactamases, incluindo as penicilinases, cefalosporinases e beta-lactamases de large espectro, mas não a das metalo-beta-lactamases. O mecanismo de acção do ertapenem difere do mecanismo de acção de outras classes de antibióticos, como as quinolonas, aminoglicosidos, macrólidos e tetraciclinas. Não existe qualquer resistência cruzada dependente do alvo entre o ertapenem e estas substâncias. Contudo, os microrganismos podem apresentar resistência a mais do que uma classe de agentes anti-bacterianos, quando o mecanismo é, ou inclui, impermeabilidade a alguns compostos e/ou uma bomba de efluxo. ***5.2 Propriedades farmacocinéticas*** *Concentrações plasmáticas: As concentrações plasmáticas médias do ertapenem após uma perfusão intravenosa única de 30 minutos de uma dose de 1 g em adultos jovens saudáveis (25 a 45 anos de idade) foram de 155 microgramas/ml (Cmáx) 3,5 h após a administração (final da perfusão), de 9 microgramas/ml 12 h após a administração, e de 1 microgramas/ml 24 h após a administração. A área sob a curva das concentrações plasmáticas (AUC) do ertapenem aumenta quase proporcionalmente a dose no intervalo posológico de 0,5 g a 2 g. Não há acumulação de ertapenem após administração de doses intravenosas múltiplas no intervalo 0,5 a 2 g por dia. Distribuição: O ertapenem apresenta-se largamente ligado às proteínas plasmáticas humanas. Em adultos jovens saudáveis (25 a 45 anos de idade), a ligação do ertapenem às proteínas diminui, com o aumento das concentrações plasmáticas, desde uma ligação de aproximadamente 95 % com uma concentração plasmática aproximada < 50 microgramas/ml, a uma ligação de aproximadamente 92 % com uma concentração plasmática aproximada de 155 microgramas/ml (concentração média atingida no final da perfusão, após a administração de 1 g por via intravenosa). O volume de distribuição (Vdss) do ertapenem é de aproximadamente 8 litros. As concentrações de ertapenem atingidas no fluído da vesícula cutânea em cada ponto de amostragem no terceiro dia de administração de doses intravenosas de 1 grama por dia apresentaram uma razão de AUC no fluído da vesícula cutânea/ AUC no plasma de 0,61. Os estudos in-vitro indicam que foi reduzido o efeito do ertapenem sobre a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas dos medicamentos com elevada ligação às proteínas (varfarina, ofenitradiol, e penitrinoína). A alteração na ligação foi < 12 % na concentração plasmática máxima de ertapenem após a administração de uma dose de 1g, in-vivo, a probenecida (500 mg de 6 em 6 horas) diminuiu a fracção ligada de ertapenem no plasma no final da perfusão em indivíduos a quem se administrou uma dose única de 1 g por via intravenosa, de aproximadamente 31 % para aproximadamente 87 %. Parece-se que os efeitos desta alteração sejam transitórios. É improvável a existência de interacção clinicamente significativa devida à deslocação de outro medicamento pelo ertapenem ou à deslocação do ertapenem por outro medicamento. Estudos in-vitro indicam que o ertapenem não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P da digoxina nem da vinblastina, e que o ertapenem não é substrato para o transporte mediado pela glicoproteína-P. Metabolismo: Em adultos jovens saudáveis (23 a 49 anos de idade), após perfusão intravenosa de 1 g de ertapenem marcado radioactivamente, a radioactividade plasmática consiste predominantemente (94 %) em ertapenem. O principal metabolito do ertapenem é o derivado de anel aberto formado pela hidrólise do anel beta-lactâmico mediada pela dehidropeptidase-1. Estudos in-vitro efectuados em microssomas hepáticos humanos, indicam que o ertapenem não inibe o metabolismo mediado por qualquer das seis principais isoformas do CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Eliminação: Após a administração a adultos jovens saudáveis (23 a 49 anos de idade) de uma dose intravenosa de 1 g de ertapenem marcado radioactivamente, aproximadamente 80 % é recuperado na urina e 10 % nas fezes. Dos 80 % recuperados na urina, aproximadamente 38 % é excretado como fármaco inalterado e aproximadamente 37 % na forma do metabolito de anel aberto. Em adultos jovens saudáveis (18 a 49 anos de idade) a quem se administrou uma dose intravenosa de 1 g, a semi-vida plasmática média é de aproximadamente 4 horas. As concentrações médias de ertapenem na urina excederam os 984 microgramas/ml durante o período de 0 a 2 horas após a administração, e excederam os 52 microgramas/ml durante o período de 12 a 24 horas após a administração. Populações especiais: Sexo: As concentrações plasmáticas de ertapenem são comparáveis em homens e mulheres. Idosos: As concentrações plasmáticas após a administração de uma dose intravenosa de 1 g e 2 g de ertapenem são ligeiramente superiores (em aproximadamente 39 % e 22 %, respectivamente) em adultos idosos saudáveis (≥ 65 anos), em relação a adultos jovens (< 65 anos). Na ausência de insuficiência renal avançada, não é necessário qualquer ajustamento posológico em doentes idosos. Doentes pediátricos: Não foi estabelecida a farmacocinética do ertapenem em doentes com idade inferior a 18 anos. Insuficiência Hepática: Não foi estabelecida a farmacocinética do ertapenem em doentes com insuficiência hepática. Devido à limitada metabolização hepática do ertapenem, não se espera que a sua farmacocinética seja afectada pela insuficiência hepática. Assim, não é recomendado qualquer ajustamento posológico em doentes com insuficiência hepática. Insuficiência Renal: Após a administração de uma dose intravenosa única de 1 g de ertapenem, as AUCs do ertapenem total (ligado e não ligado) e do ertapenem não ligado são semelhantes em doentes com insuficiência renal ligeira (Clcr 60 a 90 ml/min/1,73 m²), em comparação com indivíduos saudáveis (com idades compreendidas entre os 25 e 82 anos). As AUCs do ertapenem total e do ertapenem não ligado são aproximadamente 1,5 vezes e 1,8 vezes superiores, respectivamente, em doentes com insuficiência renal moderada (Clcr 31 a 59 ml/min/1,73 m²), em comparação com indivíduos saudáveis. As AUCs do ertapenem total e do ertapenem não ligado são aproximadamente 2,6 vezes e 3,4 vezes superiores, respectivamente, em doentes com insuficiência renal avançada (Clcr 5 a 30 ml/min/1,73 m²), em comparação com indivíduos saudáveis. Nos doentes que necessitam de hemodiálise, as AUCs do ertapenem total e do ertapenem não ligado são aproximadamente 2,9 vezes e 6,0 vezes superiores, respectivamente, entre as sessões de diálise, em comparação com indivíduos saudáveis. Após a administração de uma dose intravenosa única de 1 g, imediatamente antes de uma sessão de hemodiálise, aproximadamente 30 % da dose é recuperada no dialisado. Os dados existentes sobre segurança e eficácia do ertapenem em doentes com insuficiência renal avançada e doentes a necessitar de hemodiálise são inadequados para apoiar uma recomendação posológica. Consequentemente, o ertapenem não deve ser usado nestes doentes.* ***5.3 Dados de segurança pré-clínica*** *Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva. Contudo, ocorreu diminuição do número de neutrófilos em ratos que receberam doses elevadas de ertapenem, não tendo este facto sido considerado um problema de segurança significativo. Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial cancerogénico do ertapenem.*
6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS
6.1. Lista dos excipientes *Bicarbonato de sódio (E500), Hidróxido de sódio (E524) para ajustar o pH a 7,5. O conteúdo em sódio é de aproximadamente 137 mg (aproximadamente 6,0 mEq).* ***6.2 Incompatibilidades*** *Não utilizar solventes ou fluídos de perfusão contendo dextrose na reconstituição ou administração do ertapenem sódico. Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.* ***6.3 Prazo de validade*** *3 anos.* ***6.4 Precauções especiais de conservação*** *Conservar entre 2 e 8°C. Após a reconstituição: Soluções concentradas e soluções para perfusão: as soluções concentradas devem ser diluídas em solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) imediatamente após a preparação (ver secção 6.6 Instruções de utilização e manipulação). As soluções diluídas devem ser imediatamente utilizadas. Se não forem imediatamente utilizadas, os tempos de conservação usados são da responsabilidade do utilizador. As soluções diluídas (aproximadamente 20 mg/ml de ertapenem) são física e quimicamente estáveis durante 6 horas à temperatura ambiente (25°C) ou durante 24 horas entre 2 e 8°C (num frigorífico). As soluções devem ser utilizadas dentro de 4 horas após serem retiradas do frigorífico. Não congelar soluções de INVANZ.* ***6.5 Natureza e conteúdo do recipiente*** *Frascos para injectáveis de vidro tipo I de 20 ml com uma rolha butílica cinzenta e um fecho não roscado de plástico branco sobre película de selagem de alumínio. Está disponível em embalagens com 1 frasco para injectáveis ou com 10 frascos para injectáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.* ***6.6 Instruções de utilização e manipulação*** *Para utilização única. Preparação para administração intravenosa: Antes da administração, INVANZ deve ser primeiro reconstituído (para obter uma solução concentrada) e depois diluído (para obter uma solução para perfusão). 1. Reconstituir o conteúdo de um frasco para injectáveis de 1 g de INVANZ com 10 ml de água para injectáveis ou solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para se obter uma solução concentrada de aproximadamente 100 mg/ml. Agitar bem para dissolver. (Ver secção 6.4 Precauções especiais de utilização. Após a reconstituição.) 2. Para uma dose de 1 g, transferir imediatamente a solução concentrada para 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) e administrar por perfusão durante um período de 30 minutos. Foi demonstrada a compatibilidade do INVANZ com soluções intravenosas contendo lactato sódico e cloreto de potássio. As soluções reconstituídas devem ser inspeccionadas visualmente antes da administração, para relação à presença de partículas e de descoloração; sempre que o recipiente o permita. As soluções de INVANZ oscilam de incolores a amarelo pálido. As variações dentro desta gama de cores não afectam a potência. Deve rejeitar-se qualquer solução não utilizada.*
7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Reino Unido.
8. NUMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
EU/1/02/216/001; EU/1/02/216/002
9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO
18 de Abril de 2002
10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO
22 de Abril de 2009

PRODUTO	EMB.	PV HOSPITALAR
INVANZ IV 1g	*1 frasco*	*€ 45.00*