VOLUME 3
02/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Maio > Agosto 2007
ISSN 1646-3633

25 ANOS DE SIDA
História de uma pandemia

Em memória de José Luís Champalimaud
/63



/51 Análise mutacional por DHPLC de estirpes multirresistentes de Mycobacterium tuberculosis

/56 Susceptibilidade aos agentes antimicrobianos de isolados clínicos de Pseudomonas aeruginosa de um hospital central de Portugal

/71 Endocardite Infecciosa: uma doença emergente?

/78 Co-infecção VIH / VHC

/87 Pneumonia a Legionella pneumophila e infecção VIH 1
Dois casos clínicos de diagnóstico simultâneo

www.spdi.org
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

GEMINI

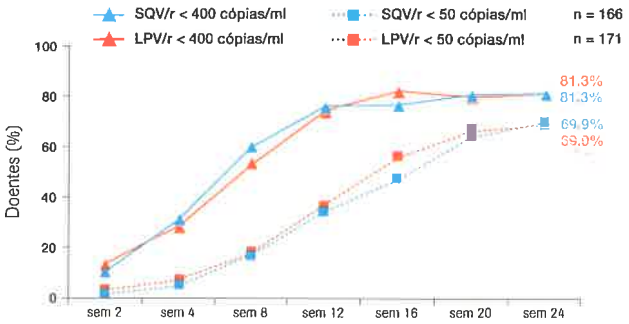
Roche

INVIRASE® 500/r

COMPARÁVEL EFICÁCIA*[1,2], MELHOR SEGURANÇA

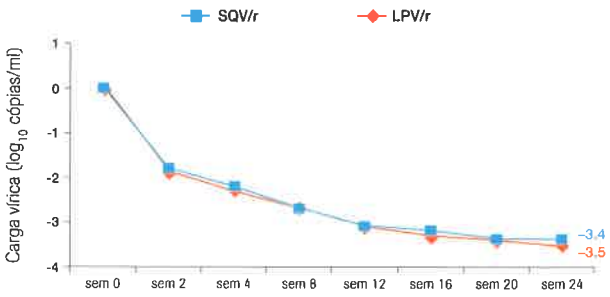
Na análise às 24 semanas do estudo Gemini:

Supressão virológica à semana 24 (ITT)[1]



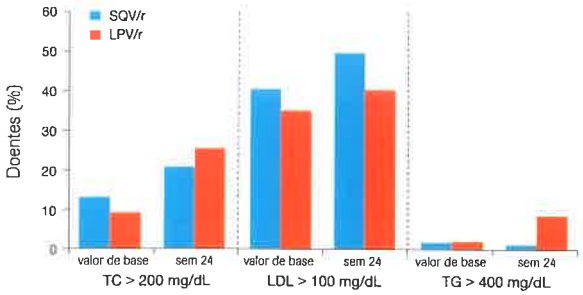
SQV/r n =	166	166	166	166	166	166	166
LPV/r n =	171	171	171	171	171	171	171

Mediana do decréscimo da carga vírica a partir dos valores basais (ITT)[1]



SQV/r n =	168	145	158	155	150	143	142	144
LPV/r n =	170	155	161	155	151	150	144	142

Doentes com valores de lípidos acima das recomendações da NCEP e ACTG (início e na semana 24)[2]



NCEP = Painel III do Programa Nacional de Educação de tratamento do colesterol para adultos
ACTG = Grupo de ensaios clínicos para a SIDA

*Perfil lipídico

1. Poster WePeB027. "Saquinavir/ritonavir BID vs lopinavir/ritonavir BID plus emtricitabine/tenofovir QD as initial therapy in HIV-1-infected patients: the Gemini Study 24-week interim analysis", Raffi F. et al. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, July 2007, Sydney, Australia.

2. Poster TuPeB069. "Evaluation of the impact of highly active antiretroviral therapy on lipid profiles - data from the 24-week interim analysis of the Gemini study: Saquinavir/r vs lopinavir/r plus emtricitabine/tenofovir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients", Walmsley S et al. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, July 2007, Sydney, Australia.

ITT - Intenção de tratar

INVIRASE® 500mg saquinavir

Set. 2007-1024 Medicamento sujeito a receita médica restrita

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 3, N.º 2, Maio > Agosto de 2007 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Largo Fernandes Costa, 5 Cave, Dta
1700-187 Lisboa
Tel. / Fax: 217 950 462
E-mail: spdimc@gmail.com

/ Director
Prof. Meliço Silvestre

/ Design e Paginação
Fábrica Mutante

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Depósito legal
000000/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

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

/ ISSN 1646-3633

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

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

Corpos Gerentes da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Rui Sarmento e Castro
Vice-Presidente - Dr. Rui Corte-Real
Secretário - Prof. António Sarmento
Tesoureiro - Dr. Kamal Mansinho
Vogal - Mestre Joaquim Oliveira

/ Mesa da Assembleia-Geral
Presidente - Prof. Meliço-Silvestre
Vice-Presidente - Prof. Saraiva da Cunha
Secretário - Dr. António Vieira
Secretário - Dra. Célia Oliveira

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Francisco Antunes
Relator - Dra. Maria João Águas
Vogal - Dr. João Machado

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 (Porto)
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. Fermando Maltez (Lisboa)
Prof. Francisco Antunes (Lisboa)
Dr. Germano do Carmo (Lisboa)
Prof. Henrique Lecour (Porto)
Prof. 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)
Prof. 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

ÍNDICE / *INDEX*

02/RPDI
Maio > Agosto de 2007 / Vol. 3 > N.º 2



EDITORIAL / *EDITORIAL*

49 A SIDA
/ António Vieira

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

51 Análise mutacional por DHPLC de estirpes multirresistentes de Mycobacterium tuberculosis
/ E. Oramas / R. Macedo / L. Brum

56 Susceptibilidade aos agentes antimicrobianos de isolados clínicos de Pseudomonas aeruginosa de um hospital central de Portugal
/ O. M. Cardoso / R. Leitão / A. Alves

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

63 25 Anos de SIDA – história de uma pandemia
Em memória de José Luís Champalimaud
/ R. Sarmento e Castro / H. Lecour

71 Endocardite Infecciosa: uma doença emergente?
/ Peres S / Aldir I / Mansinho K

78 Co-infecção VIH / VHC
/ Cristina Valente

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

87 Pneumonia a Legionella pneumophila e infecção VIH 1
Dois casos clínicos de diagnóstico simultâneo
/ L. Costa / O. Cardoso / P. Rodrigues / T. Martins / J. Machado / F. Maltez

92 Agenda / *Notebook*

93 Forum

EDITORIAL / *EDITORIAL*

A SIDA

Pouco mais de 25 anos passados sobre a sua eclosão, a SIDA foi ultrapassada por outras realidades em saúde, mediaticamente mais relevantes porque mais novas e perdeu a visibilidade da preocupação.



/ **António Vieira**
Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de Coimbra, EPE
Presidente da APECS

Esta perda de visibilidade mediática, comporta o risco de deixar a ideia pública de que a primeira linha do combate à SIDA, a prevenção, já não é um problema de investimento capital e relevante importância. Os números europeus mais recentes, estão aí para a contradizer.

Recentemente, tive oportunidade de reafirmar que assente no triângulo fascinante do proibido, do sexo e da morte, a SIDA ocupou nos seus anos iniciais um espaço mediático, sem precedentes.

E, sem precedentes – por todos esse motivos e ainda porque era uma doença de adultos jovens – foi, seguramente, a investigação que motivou na procura da adequação da resposta às frequentes e catastróficas manifestações clínicas do início da pandemia.

Identificar o agente, perceber o modo de transmissão, conhecer melhor e mais longe a doença, para evitar ou melhorar as consequências do prognóstico numa infecção/doença que rapidamente se identificou como decorrente de comportamentos e modo de vida e a que se somou o conhecimento da sua extensão planetária, obrigou a investigação, nas suas múltiplas vertentes, a dar passos de gigante.

Assumindo que é mais fácil criar comportamentos, do que modificar comportamentos, a tónica na prevenção foi sublinhada, repetida, e ampliada, vezes sem conta. Procurou criar-se comportamentos seguros. Contudo, no nosso meio, a aparente desconformidade entre a mensagem de prevenção que é transmitida e a percepção que o público-alvo tem dela, assente, segundo Meliço-Silvestre, *numa iliteracia crónica, que teima em se arrastar,* é ainda realidade preocupante que leva à necessidade de repensar o tempo e os métodos de informar para prevenir. Há que assumir a procura da eficiência na prevenção continuada. Também aqui e mais uma vez, o envolvimento da sociedade civil é determinante. Só o investimento na prevenção com sucesso, poderá à distância, inverter a escalada dos custos com a terapêutica.

O tempo foi decorrendo e as mudanças por melhor e mais extensa compreensão da infecção/doença e simultaneamente, pelo forte e consequente investimento no desenvolvimento de novos fármacos, levou a infecção pelo VIH e a SIDA doença para o caminho da cronicidade, com marcada diminuição das intercorrências oportunistas e, naturalmente, da mortalidade.

Também aqui é evidenciável o recente objectivo da OMS de "dar mais anos à vida; dar mais vida aos anos". Dar mais vida à vida.

Procuraram-se estratégias para uma optimização de terapêuticas. Novos e mais potentes fármacos foram desenvolvidos. Novas classes de medicamentos entraram no arsenal terapêutico.

A complexidade crescente do puzzle farmacológico – aonde se cruzam indicações terapêuticas de primeira linha, adesão, efeitos adversos, falência por intolerância e/ou resistência, terapêuticas de segunda e terceira opções, de resgate – obriga a assumir a ideia de restrição da prescrição das terapêuticas anti-retrovíricas a profissionais treinados e experientes.

Queremos creditar uma medicina de qualidade; precisamos de ver formalizada a Competência em SIDA. Queremos poder afirmar que o diagnóstico, prescrição e seguimento continuado

dos indivíduos infectados pelo VIH, se processa de acordo com as normas de boas práticas.

Cabe aqui reafirmar, sem rodeios, a recusa em aceitar constrangimentos no acesso a quaisquer medicamentos anti-retrovíricos, particularmente os de última geração.

Medicamentos que são imprescindíveis nas fases mais avançadas da infecção/doença e podem representar o futuro do caminho da cronicidade sustentada.

Queremos continuar a ser um país do Primeiro Mundo em cuidados de saúde; temos que saber assegurado o acesso às novas armas terapêuticas, desde que cientificamente comprovadas, sem restrições burocrático-económicas na sua prescrição.

Queremos um país que permaneça socialmente solidário; temos que saber, neste contexto, que está assegurado, não só o acesso à medicação anti-retrovírica e das co-morbilidades mais frequentes no nosso meio, mas também que estes fármacos específicos se mantenham exclusivamente disponíveis em ambiente hospitalar.

Cabe aqui igualmente uma outra reflexão consequente: reivindicar hoje, não só em consequência da expectativa da maior longevidade do estado vital, mas também em nome da qualidade de vida, tanto na vertente social como laboral, dos indivíduos infectados, a revisão da legislação, de modo a que seja permitida a dispensa de medicamentos anti-retrovíricos, para períodos de tempo mais alargados. Justifica-se a aplicação do conceito de doença de tratamento prolongado.

A modificação da doença por adaptação consequente do percurso e do tempo alterou o seu padrão epidemiológico e trouxe outros e novos problemas. O número de portadores aumentou, o reservatório da infecção cresceu. O risco potencial da disseminação também. A transmissão de estirpes com resistência adquirida aos medicamentos é uma realidade crescente.

A heterossexualidade, sempre prevalente, neste âmbito, nos países em vias de desenvolvimento do Sul, configurando um quadro de catástrofe silenciosa, passou progressivamente a ser o cada vez mais frequente modo de transmissão, também no Norte. Aqui, a sexualidade desprevenida, seguramente, mas também a química que prolonga a sexualidade no masculino e a liberalização dos costumes, poderão ser um contributo para o risco.

Transversal nos diferentes estratos das sociedades do primeiro mundo, a infecção pelo VIH e a SIDA/doença, passaram para além da meia-idade, e progrediram, com todo o rol de consequências, para as últimas décadas do percurso da vida aonde o "seguimento para a vida" com dignidade, justifica o seu enquadramento consequente e aonde importa assegurar as condições de suporte social continuado. Importa assegurar a integração do cidadão na Rede de Cuidados Continuados, tomando em atenção as especificidades, sem descriminação.

Uma nota final de reflexão para as gritantes assimetrias na visão planetária das diferentes realidades da infecção VIH/SIDA entre os países do Norte e os países do Sul, nos quais um enorme encadeado de factos que vão muito para além da saúde, potenciam a doença e fazem apelo veemente à solidariedade activa, num imperativo de cidadania.

Migrações contemporâneas, não só da África ao sul do Sahara, mas também do leste europeu, impõem hoje atenção e vigilância na potencial importação/transmissão não controlada da infecção VIH, de dimensão e consequências ainda não completamente conhecidas.

Diagnóstico precoce, monitorização clínica e laboratorial atenta, tratamento de acordo com as boas práticas, seguimento sustentado para a vida, continuam hoje a ser as linhas mestras da abordagem. Prevenção activa, adequada, com imaginação e continuada, sempre.

Após 25 anos, ainda doença nova, pandemia em evolução na modernidade do tempo.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Análise mutacional por DHPLC de estirpes multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*

/ **E. Oramas**
/ **R. Macedo**
/ **L. Brum**

Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa
Centro de Bacteriologia e Micologia Professor Doutor Arnaldo Sampaio, Unidade de Micobactérias

Correspondência:
Rita Macedo
Unidade de Micobactérias
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
Av. Padre Cruz
1649-016 Lisboa
Telefone: +351 217519235
Fax: +351 21 7526400
e-mail: ana.macedo@insa.min-saude.pt

/ Resumo

Introdução: A tuberculose é actualmente a maior causa de morte por agentes infecciosos a nível mundial com cerca de 1,5-2 milhões de mortes por ano[1] e estudos de vigilância demonstraram que 1/3 da população mundial está infectado[1]. O aparecimento de resistências aos antibióticos, e em particular a multirresistência, tem constituído um verdadeiro desafio aos esforços dos programas de controlo da tuberculose[2].

Objectivos: O principal objectivo deste estudo é contribuir para a implementação de uma tecnologia rápida de detecção de estirpes multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* através da análise dos genes que conferem resistência à isoniazida e à rifampicina. Para o efeito, pretende utilizar-se a técnica de DHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography).

Métodos: Foram analisadas 83 amostras de micobactérias resistentes à isoniazida e/ou à rifampicina por sequenciação automática e DHPLC. Os genes estudados foram o *katG* e o *inhA* (conferem resistência à isoniazida) e o *rpoB* (confere resistência à rifampicina).

Resultados: Foi possível identificar a presença de mutações em todas as amostras e genes em estudo.

Conclusão: Podemos concluir que esta tecnologia traz vantagens ao diagnóstico de tuberculose que, ao detectar de forma rápida as referidas resistências, evita o mau uso de fármacos que potenciam o aparecimento de multirresistências.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; Multirresistência; D-HPLC

/ *Abstract*

Introduction: *Tuberculosis is nowadays the largest death cause by infectious agents, with a 1,5-2 millions deaths per year worldwide. Surveillance studies further demonstrated that one third of the world population is infected. The emerging of drug-resistant and multidrug-resistant strains constitutes a true challenge to the effort of tuberculosis control programs.*

Aim: *The main objective of this work is to contribute for the implementation of a fast technology, detecting Mycobacterium tuberculosis multiresistant strains through the analysis of the genes that confer resistance to isoniazid and to rifampin. A relatively new technique was used: DHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography).*

Methods: *Automatic sequencing and DHPLC were used to analyse 83 strains, resistant to isoniazid and to rifampin. The genes studied were the katG and inhA*

genes (which confer resistance to isoniazid) and the rpoB gene (which confer resistance to rifampin).
Results: *The analysis of those genes by DHPLC allowed the identification of mutation in all cases.*
Conclusion: *The DHPLC technique was found to be very useful for tuberculosis resistance diagnosis and, by rapidly detecting mutations associated with the resistance, could prevent the bad use of drugs and consequently the emergency of multidrug resistance.*

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis; Multidrug resistance; D-HPLC*

/ Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa que tem acompanhado o desenvolvimento social das diversas populações. Os primeiros casos surgiram em meados dos anos 90 e, em 2005, a OMS declarou que 1,1% dos novos casos de tuberculose em todo o Mundo eram multirresistentes.[2] Actualmente um terço da população mundial está infectado[1], com particular incidência nos países mais pobres do Continente Africano, América do Sul e Ásia.[3,4,5] Para este agravamento contribuíram vários factores, tais como: aumento da pobreza, situações de exclusão social, toxicodependência, movimentos migratórios a partir de regiões com índices de tuberculose muito elevados, desactivação parcial de medidas de luta anti-tuberculose[1,6] e a pandemia da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana[7,8]. A era moderna da tuberculose surge associada a um problema que contribui para a dificuldade no seu controlo e para o aumento do número de infecções por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) resistentes aos antibacilares de primeira linha – isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol, pirazinamida.[7,9] As estratégias de resistência envolvem: mecanismos de barreira (diminuição da permeabilidade a antibióticos), enzimas de degradação ou inactivação, modificação das vias envolvidas na activação ou metabolismo dos antibióticos e amplificação dos alvos (resistência natural).[10,11,12] No entanto, o principal mecanismo é a ocorrência de alterações genéticas em genes associados à resistência aos diferentes antibacilares.[13]

A isoniazida inibe a síntese do ácido micólico na parede celular por vias dependentes de oxigénio, no entanto, este mecanismo não funciona se ocorrerem mutações nos genes *katG*, *inhA*, *kasA* ou *ahpC*. [10,12] A modificação do gene *katG* leva à destruição ou diminuição da actividade da catalase-peroxidase, com consequente aumento da síntese de ácidos micólicos.[10,12] O *inhA* codifica a enzima InhA (enoil ACP redutase NADH-dependente), que está envolvida na síntese do ácido micólico na parede. A inibição ocorre devido ao aparecimento de uma mutação no local activo da enzima, que diminui a sua afinidade para o NADH e, consequentemente, os radicais de isoniazida activos.[12]

A rifampicina é um antibiótico que bloqueia a síntese de RNA micobacteriano por se ligar especificamente e inibir a RNA polimerase. A resistência à rifampicina resulta de mutações no gene *rpoB* que alteram a subunidade ß da RNA polimerase.[12,13,14]

Assim, a identificação das mutações nos genes pode fornecer meios para um rápido screening de isolados de *M. tuberculosis* resistentes a antibióticos.[14,15] O método de escolha para a análise de mutações tem sido a sequenciação automática de DNA do gene em causa. Contudo, é uma abordagem dispendiosa e muito morosa.

A técnica de DHPLC é uma metodologia recente, que permite a análise mutacional através da formação de heteroduplexes entre cadeias de DNA mutadas e não mutadas. As moléculas em heteroduplexes são, então, separadas dos homoduplexes usando a técnica de cromatografia líquida de fase reversa, que usa uma coluna especial que permite a desnaturação parcial, por aquecimento, das cadeias de DNA (Figura 1). Este foi o método utilizado neste estudo por permitir, a partir de picos cromatográficos, fazer a detecção de mutações nos genes identificando, desta forma, as estirpes resistentes.[14,15] Além da sua elevada sensibilidade, é uma técnica que permite a injecção automática das amostras e não requer nenhum tratamento especial do produto de PCR.[16]

/ Material e Métodos

População em estudo:
Foram analisadas 83 estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a antibióticos, das quais 11 apresentaram mutação no gene *katG*, 30 no gene *inhA* e 42 no gene *rpoB*. Estas mutações foram previamente confirmadas por sequenciação automática usando o sequenciador ABI Prism 3130 XL (PE Applied Biosystems, Foster City, California). Como controlo foram utilizadas estirpes H37Rv de referência do tipo selvagem.

Não houve comprometimento dos dados clínicos dos doentes e foi garantido o anonimato de todos os casos estudados.

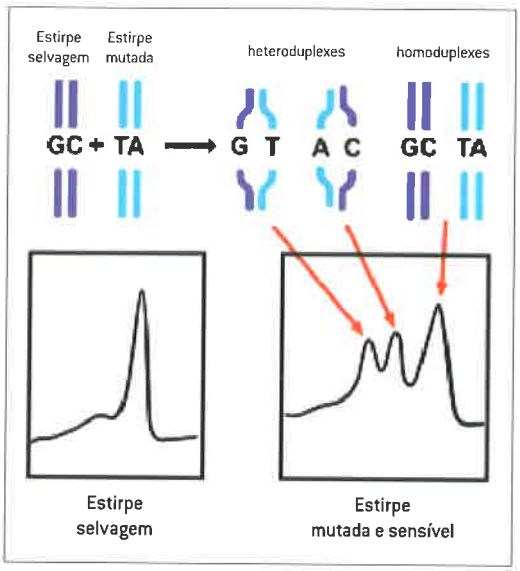


Figura 1 – Cromatograma representativo da análise de homoduplexes e heteroduplexes por DHPLC.
Adaptado de http://www.zenonbio.hu/transgenomic/dhplc_process.gif

TABELA I – PRIMERS UTILIZADOS PARA A AMPLIFICAÇÃO DOS GENES DE RESISTÊNCIA

Gene	Sequência dos oligonucleotídeos (5'→3')
katG	AGC TCG TAT GGC ACC GG AC TTG ACC TCC ACC CGA CTT G
inhA	CCT CGC TGC CCA GAA AGG GA ATC CCC CGG TTT CCT CCG GT
rpoB	GGA GGG GAT GAC CAC CCA GCG GTA CGG CGT TTC GAT GAA

TABELA II – TEMPERATURAS DA COLUNA E PERCENTAGENS DE TAMPÃO B USADAS PARA DETECTAR AS MUTAÇÕES NOS GENES DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Gene	Pares de bases	Tampão B (%)	Temperatura (C°)
katG	620	59	65
inhA	239	51	64
rpoB	408	54	67

Teste de sensibilidade a antibióticos e extracção do DNA:
Os isolados clínicos foram previamente identificados e caracterizados quanto aos fenótipos de susceptibilidade aos antibacilares de 1ª linha pelo laboratório de micobactérias do INSA (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge). A extracção de DNA foi efectuada através do método descrito por van Soolingen (1991).

Caracterização das resistências
A amplificação foi feita num termociclador Gene Amp PCR System 2700 (Applied Biosystems, California) usando 1U de TaqDNA polymerase (Applied Biosystems, New Jersey) e as seguintes condições de amplificação: 15 minutos de desnaturação a 95°C; 35 ciclos de 30 segundos de desnaturação a 95°C, 30 segundos de anneling (65°C para o gene *inhA;* 58°C para o gene *katG*; e 59°C para o *rpoB*) e 30 segundos de extensão a 72°C; a reacção terminou com uma extensão durante 10 minutos a 72°C. Os primers utilizados para a amplificação dos genes de resistência encontram-se na tabela I.

Após confirmação da amplificação por visualização em gel de agarose a 2% (p/v), procedeu-se à mistura do DNA das estirpes controlo e mutadas. A mistura foi aquecida a 95°C durante 5 minutos para desnaturação dos fragmentos de DNA. Posteriormente, reduziu-se a temperatura para haver um arrefecimento lento que promove a renaturação. Este passo fornece as condições óptimas para a formação de homoduplexes e heteroduplexes.[14,15]

Análise por DHPLC
As amostras foram injectadas no sistema WAVE Nucleic Acid Fragment Analysis System (WAVE System, Transgenomic, Inc., Omaha, Nebraska), transportadas por uma corrente de soluções tampão (A: contém 0,1 M acetato de trietilamónio (TEAA), pH 7; B: contém 0,1 M de TEAA em 25% acetonitrilo) e conduzidas por uma bomba de alta pressão que existe no reservatório dos mesmos formando uma fase líquida móvel que fica adsorvida à matriz da coluna existente no sistema. A proporção dos tampões A e B e as temperaturas de formação dos duplexes foram reguladas automaticamente pelo sistema WAVE (tabela II).

A separação dos fragmentos de DNA foi registada pelo detector UV do sistema a 260 nm e os resultados apresentados sob a forma de cromatogramas que correspondem aos fragmentos de DNA separados. Em primeiro lugar, são detectados os heteroduplexes, uma vez que estes ficam menos tempo retidos na coluna pois desnaturam mais cedo do que os homoduplexes e, por isso, eluem mais cedo (de acordo com Transgenomic, Inc. User's manual).

Resultados da análise por DHPLC
As estirpes selvagens são homoduplexes e normalmente aparecem representadas por um único pico cromatográfico devido à existência de complementariedade completa entre as cadeias de DNA. Os heteroduplexes representam as estirpes mutadas e aparecem sob a forma de picos aberrantes com diferentes tempos de retenção.[14,15]

/ Resultados

A análise dos genes *katG*, *inhA* e *rpoB* por DHPLC permitiu identificar a presença de mutação nas 83 amostras resistentes. Verificou-se que estas apresentavam picos cromatográficos aberrantes, enquanto que as estirpes selvagens, usadas como controlo, eram representadas por um pico cromatográfico único.

Inicialmente foi necessário fazer a optimização da temperatura da coluna e da percentagem de tampão B, de modo a obter perfis que permitissem distinguir as estirpes mutadas das não mutadas. Feita a optimização, verificou-se, para cada gene, perfis relativamente semelhantes mas muito diferentes dos perfis observados na estirpe de referência. O tempo de formação dos picos variou sempre entre 3,5 a 6 minutos.

Na tabela III apresentam-se as mutações encontradas nos 3 genes previamente estudados por sequenciação. A técnica de DHPLC permitiu detectar essas mesmas mutações. Relativamente ao gene *katG*, as 11 estirpes estudadas apresentavam a mesma mutação ($S_{315}T$). Os picos cromatográficos obtidos por DHPLC foram muito semelhantes entre si (Figura 2). Para as 30 estirpes estudadas para o gene *inhA*, os resultados foram muito semelhantes na medida em que, para amostras sequenciadas com a mesma mutação ($C_{-15}T$), os perfis cromatográficos de DHPLC foram também similares (Figura 3). Finalmente, para o gene *rpoB* verificou-se, por sequenciação de DNA, que das 42 estirpes estudadas, 34 apresentavam a mutação $S_{531}L$ e 8 apresentavam a mutação $D_{516}V$. A análise por DHPLC destas estirpes evidenciou o facto destas estarem mutadas em regiões diferentes, aparecendo, para cada caso, picos cromatográficos diferentes (Figura 4).

Em suma, os resultados obtidos por DHPLC concordaram em absoluto com os resultados da técnica clássica de sequenciação, tendo sido possível detectar a mutação nos 3 genes em 100% das amostras estudadas.

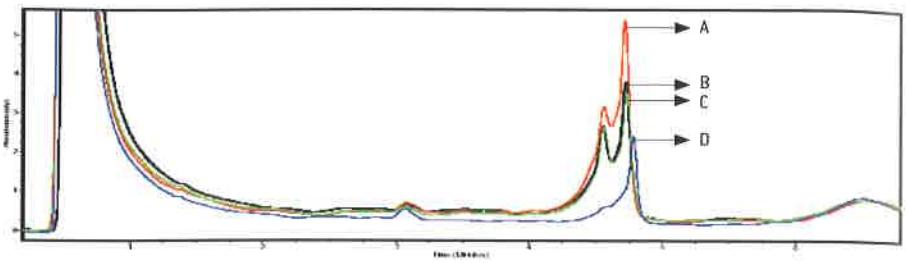


Figura 2 – Cromatograma representativo da mutação $S_{315}T$ no gene *katG* (A, B e C), e da estirpe selvagem (D).

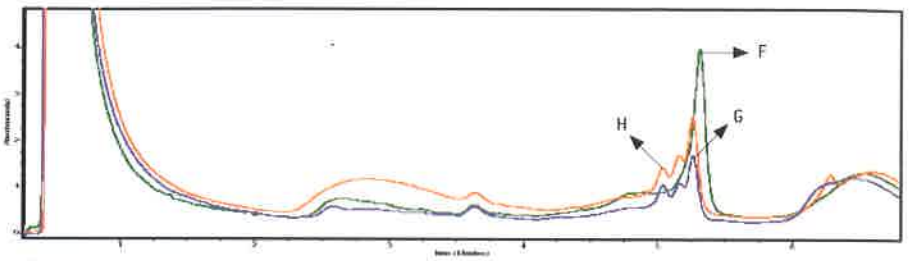


Figura 3 - Cromatograma representativo da mutação $C_{-15}T$ no gene *inhA* (G e H) e o perfil cromatográfico de uma estirpe selvagem (F).

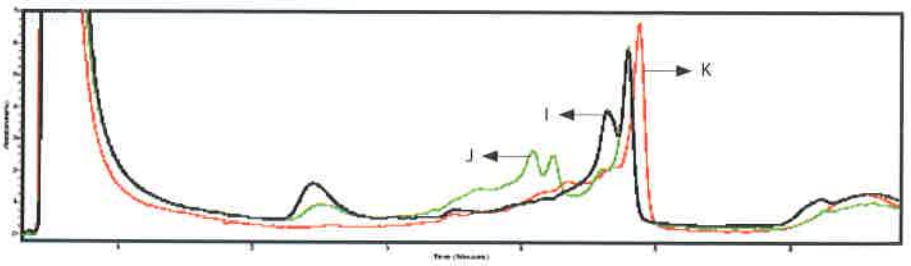


Figura 4 – Cromatograma representativo das mutações no gene *rpoB* em que J representa a mutação D516V e I representa a mutação S531L. K diz respeito à estirpe selvagem.

/ Discussão

Os resultados obtidos no presente trabalho sugerem que a técnica de DHPLC pode ser aplicada às estirpes de *M. tuberculosis* isoladas em Portugal, uma vez que obtivemos concordância absoluta entre os resultados obtidos por DHPLC e sequenciação automática. O método de DHPLC permitiu detectar mutação nos 3 genes estudados. No entanto, não identifica qual a mutação responsável pela resistência aos antibacilares. Este facto, pode ser considerado uma limitação da própria técnica que, embora seja significativamente mais rápida para o diagnóstico presuntivo, necessita de uma análise por sequenciação para detectar a mutação em causa.

Estudos anteriores mostraram a mesma tendência, tendo também conseguido detectar polimorfismos nos genes micobacterianos associados às diferentes resistências.[14,15]

É importante referir que a técnica de DHPLC também já foi utilizada para o estudo de mutações nos genes de outras bactérias (nomeadamente a *Neisseria gonorrhoeae* e a *Salmonella entérica*) que impedem a acção de agentes antimicrobianos.[17,18]

TABELA III – POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS, ISONIAZIDA E RIFAMPICINA

Gene	Proteína afectada	Substituição do aminoácido	Comentário
katG	Catalase peroxidase	$S_{315}T$	Apenas surgiu em 27% dos casos em que se verificou resistência a isoniazida
inhA	Enoil ACP redutase NADH- dependente	$C_{-15}T$	Surgiu em 73% dos casos em que houve resistência a isoniazida
rpoB	Subunidade ß da RNA polimerase	$D_{516}V$	Esta mutação surgiu em 18% dos casos
		$S_{531}L$	Esta mutação surgiu em 82% dos casos

Verificou-se que, apesar de ser um screening genotípico útil para detecção de mutações associadas a resistência, devem ainda continuar a efectuar-se ensaios fenotípicos de susceptibilidade, uma vez que nem todos os mecanismos de resistência estão devidamente caracterizados podendo nem sequer existir ensaios genotípicos disponíveis[15]. Por outro lado, o uso desta tecnologia não permite, por enquanto, a substituição da sequenciação automática do DNA que, actualmente, é a única que permite identificar a mutação no gene responsável pela resistência aos antibacilares.

De um modo geral, podemos afirmar que a técnica de DHPLC permite acelerar o diagnóstico, na medida em que conseguimos identificar, de uma forma mais rápida e económica, a presença da mutação e, consequentemente, as estirpes resistentes. Este estudo poderá ainda permitir a aplicação de uma terapêutica eficaz, logo no início da doença, prevenindo terapêuticas inadequadas que potenciam o aparecimento de estirpes resistentes. A nível de execução apresenta inúmeras vantagens: permite a injecção automática das amostras e a recuperação das mesmas através da utilização de um colector; reduz os custos, por utilizar pequenos volumes e por poder substituir o gel de agarose na avaliação das reacções de amplificação dos produtos de PCR, (procede-se à injecção dos mesmos na coluna de DHPLC a uma temperatura de 50ºC, à qual o DNA mantém a sua estrutura em cadeia dupla).[14,15]

Por todas estas razões, considera-se que a técnica de DHPLC é uma excelente metodologia a ser usada no despiste de mutações em genes associados à resistência de estirpes *M. tuberculosis*.

/ Bibliografia

1. Rieder HL. Epidemiologic Basic of Tuberculosis Control [monografia na Internet]. Paris: IUATLD; 1999. [acesso em 1999 Jul]. Disponível em: http://www.iuatld.org/pdf/en/guides_publications/epidemiologic_basis.pdf

2. World Health Organisation. Antituberculosis drug resistance in the World. 2004; Report no. 3. WHO/HTM/TB/2004.343

3. Collins HL, Kaufmann SH. The many faces of host response to tuberculosis. Immunol. 2001; 103(1): 1 - 9.

4. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. Bull World Health Organ. 1992; 70(2): 149 - 159.

5. Eltringham IJ, Drobnieswski F. Multiple drug resistant tuberculosis: etiology, diagnosis and outcome. Br Med Bull. 1998; 54 (3): 569-78.

6. Antunes ML, Aleixo-Dias J, Antunes AF, Pereira MF, Raymundo E, Rodrigues MF. Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4 (2): 223-31.

7. Constant CA, Ferreira PB, Valadas E, Antunes F. Tuberculose Multirresistente. Acta Med Port. 2004; 17:157-166.

8. Glynn JR. Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection. Br Med Bull. 1998; 54(3): 579 - 93.

9. Aziz MA, Wright A. World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for anti-tuberculosis drug resistance: A model for other infectious disease. Clin Infect Dis. 2005; 41 Suppl 4: S258-62.

10. Carlos Gomes. O Problema de Multirresistência. In: Edições técnicas (Lidel). Lisboa: Lidel; 2000. 513-528

11. World Health Organisation. Global Tuberculosis programme: Guidelines for the management of drug - Resistance Tuberculosis 1997; 210. WHO/TB/96.210 Rev.1

12. Zhang Y, Telenti A. Genetics of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Hatfull GF, Jacobs WR. Molecular Genetic Mycobacteria. Washington DC: ASM Press; 2000. 235 - 254.

13. Stephen HG. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Clinical and Molecular Perspective. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46 (2): 267-274.

14. Shi R, Otomo K, Yamada H, Tatsumi T, Sugawara I. Temperature-mediated heteroduplex analysis for the detection of drug-resistante gene mutations in clinical isolate of *Mycobacterium tuberculosis* by denaturing HPLC, SURVEYOR nuclease. Microbes Infect. 2006; 8(1): 128-35. Epub 2005 Agust 10.

15. Cooksey CR, Morlock PG, Holloway PB, Limor J, Hepburn M. Temperature-Mediated Heteroduplex Analysis Performed by using Denaturing High-Performance Liquid Chromatography to identify sequence polymorphisms in *M. tuberculosis* complex organisms. J Clin Microbiol. 2002; 40 (5); 1610 - 1616.

16. Molina AL, Tobo PR. Uso das técnicas de biologia molecular para o diagnóstico. Einstein. 2004; 2 (2): 139-142.

17. Shigemura K, Shirakawa T, Okada H, Tanaka K, Udaka T, Kamidono S, et al. Rapid detection of *gyrA* and *parC* mutations in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* by denaturing high-performance liquid chromatography. J Microbiol Methods. 2004; 59 (3): 415-421.

18. Eaves DJ, Liebana E, Woodward MJ, Piddack LJV. Detection of *gyrA* mutations in Quinolone-Resistant *Salmonella enterica* by Denaturing High-Performance Liquid Chromatography. J Clin Microbiol. 2002; 40 (11); 4121-4125.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Susceptibilidade aos agentes antimicrobianos de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de um hospital central de Portugal

/ O. M. Cardoso
/ R. Leitão
Laboratório de Microbiologia, Centro de Estudos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

/ A. Alves
Laboratório de Microbiologia do Centro Hospitalar de Coimbra

Correspondência:
Olga Maria A. R. C. Cardoso
Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Couraça dos Apóstolos 51 r/c esq
3000-432 COIMBRA
Telefone: 239 852567
Fax: 239 952569
e-mail: ocardoso@ci.uc.pt

Os autores agradecem à FCT o suporte financeiro através do POCTI (FEDER).

/ Resumo

Introdução: *Pseudomonas aeruginosa* é um patogénico nosocomial importante que causa diversos tipos de infecção podendo apresentar uma elevada morbilidade e mortalidade. Para que se possam aplicar linhas orientadoras na terapêutica deste agente, o médico deve ter conhecimento de elementos de resistência e epidemiologia.
Objectivo: Determinar susceptibilidade de isolados de *P. aeruginosa* para entender perfis de resistência para melhor se instituir a terapia tanto empírica como efectiva.
Métodos: De Abril 2003 - Abril 2006 foram recolhidos 1099 isolados de *P. aeruginosa* no Centro Hospitalar de Coimbra. Isolados nosocomiais (N=685) e de ambulatório (N=414) foram obtidos de: expectoração, urina, exsudado, sangue e outros.
Resultados: Meropenemo foi o melhor agente (90,0%), seguido de piperacilina-tazobactam, piperacilina, amicacina, ceftazidima, imipenemo, aztreonamo, ciprofloxacina e gentamicina (65,9%). Isolados nosocomiais responderam à piperacilina- tazobactam (85,1%), meropenemo (84,4%), ceftazidima (79,4%) e imipenemo (74,7%). Os isolados de ambulatório mostraram sensibilidade superior a 90%, excepto à ciprofloxacina (77,3%) e gentamicina (78,7%). Cem isolados (9,1%), de infecções nosocomiais, eram multi-resistentes sendo 70% provenientes de produtos respiratórios.
Conclusão: Isolados de *P. aeruginosa* respondem bem ao meropenemo, os nosocomiais à piperacilina-tazobactam, os de ambulatório aos β-lactâmicos em geral. Estudos de vigilância são importantes no combate e controlo do desenvolvimento e disseminação das resistências.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*; susceptibilidade; vigilância

/ Abstract

Introduction: Pseudomonas aeruginosa is an important nosocomial pathogen causing a wide spectrum of infections and leading to substantial morbidity and mortality. In order to apply optimal therapeutic guidelines physicians must be aware of recent resistance surveillance, and epidemiological data.
Objective: *Determine antimicrobial susceptibility of P. aeruginosa isolates in order to assist the determination of guidelines for empirical regimens and infection control measures.*

Methods: *From April 2003 - April 2006 were collected in Centro Hospitalar de Coimbra 1099 P. aeruginosa isolates. Nosocomial isolates (N=685) and ambulatory ones (N=414) were obtained from sputum, urine, exudates, blood and other sources.*

Results: *Overall, meropenem was the best agent (90.0%), followed by piperacillin - tazobactam, piperacillin, amikacin, ceftazidime, imipenem, aztreonam, ciprofloxacin, and gentamicin (65.9%). Nosocomial isolates responded to piperacillin - tazobactam (85.1%), meropenem (84.4%), ceftazidime (79.4%), and imipenem (74.7%). Ambulatory isolates presented susceptibility superior to 90%, except ciprofloxacin (77.3%) and gentamicin (78.7%). One hundred isolates (9.1%), from nosocomial infections, demonstrated multidrug resistance, and 70% were from respiratory products.*

Conclusion: *P. aeruginosa isolates responded well to meropenem, nosocomial isolates to piperacillin - tazobactam, and ambulatory ones to β-lactams in general. Studies of surveillance can be helpful in fight to control the development and spread of resistance.*

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa; susceptibility; surveillance*

/ Introdução

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo de Gram negativo pouco exigente em termos nutricionais, podendo ser encontrado em diversos ambientes húmidos e em ambiente hospitalar. Esta bactéria é considerada um patogénico oportunista que raramente causa infecções em indivíduos saudáveis. No entanto, em infecções nosocomiais é considerado um importante agente infeccioso, sendo considerado a nível europeu o terceiro patogénico mais isolado em Unidades de Cuidados Intensivos.[1]

Na terapêutica de infecções causadas por *P. aeruginosa*, os agentes antimicrobianos mais utilizados são os ß-lactâmicos (imipenemo, meropenemo, aztreonamo, ceftazidima, piperacilina, piperacilina com tazobactam e ticarcilina), embora os aminoglicosídeos (amicacina, tobramicina e gentamicina) e as fluorquinolonas também sejam indicados.[2] A co-administração de agentes antimicrobianos de grupos diferentes é aconselhada para reduzir as probabilidades de selecção de mutantes resistentes durante a terapia.[3] Os aminoglicosídeos são muito utilizados em regime combinado com um ß-lactâmico.[4] O aumento da frequência de estirpes multi-resistentes nos últimos anos e a ausência de novos agentes eficazes levou à reutilização de antibióticos considerados muito tóxicos, como as polimixinas e a colistina, que estão a surgir como opção terapêutica em isolados muito resistentes.[2,5]

Na terapia empírica a escolha do agente antimicrobiano deve basear-se nos perfis de susceptibilidade observados na área geográfica e hospital em causa.[6]

O objectivo principal deste trabalho foi estudar as susceptibilidades de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* obtidos em diferentes enfermarias pertencentes ao Centro Hospitalar de Coimbra, com o intuito de perceber quais os perfis de resistência para melhor se poder instituir a terapia, tanto empírica como efectiva.

/ Materiais e métodos

As estirpes bacterianas

O Centro Hospitalar de Coimbra (CHC) é um hospital central situado no centro de Portugal servindo esta região. É constituído por um hospital principal (Hospital dos Covões), hospital pediátrico (Hospital Pediátrico de Coimbra), maternidade (Maternidade Bissaia Barreto) e ainda recebe amostras clínicas de um hospital público periférico (Hospital de Pombal).

O período de recolha decorreu de Abril de 2003 até Abril de 2006, em que apenas um isolado de cada doente foi incluído no estudo. Os isolados foram considerados de ambulatório quando o doente trazia a infecção da comunidade ou adquiria a infecção num período de 48 horas após a hospitalização. Os doentes que apareceram infectados 72 horas após o internamento foram considerados como tendo uma infecção nosocomial. Assim, obtiveram-se 685 amostras de infecções nosocomiais e 414 de ambulatório. Isolados obtidos de doentes com fibrose cística não foram incluídos no estudo.

A colheita das amostras decorreu segundo os protocolos de cada hospital. O isolamento e identificação foram executados no Laboratório de Microbiologia do CHC em que se utilizou o sistema MicroScan WalkAway (Dadebehring), e em alguns casos o sistema API32GN e API PSE.

As amostras das infecções nosocomiais eram provenientes essencialmente de expectoração (46,3%), urina (17,1%), exsudados (15,6%), sangue (4,5%) e de outros produtos (16,5%). As amostras das infecções da comunidade foram obtidas a partir dos mesmos produtos com as seguintes percentagens: expectoração (30,9%), urina (35,5%), exsudados (13,5%), sangue (4,6%) e de outros produtos (15,5%). Quadro I. A discriminação dos vários exsudados, assim como a dos "outros produtos" encontra-se representada no Quadro II.

Susceptibilidade aos agentes antimicrobianos

As susceptibilidades foram determinadas pelo sistema MicroScan WalkAway (Dadebehring). Este sistema inclui como agentes antimicrobianos para esta espécie bacteriana os seguintes antibióticos: piperacilina, piperacilina com tazobactam, aztreonamo, cefotaxima, ceftazidima, imipenemo, meropenemo, gentamicina,

QUADRO I – PRODUTOS A PARTIR DOS QUAIS SE ISOLARAM *P.AERUGINOSA* OBTIDOS DE DOENTES ATENDIDOS NO CENTRO HOSPITALAR DE COIMBRA

	Expectoração N (%)	Urina N (%)	Exsudados N (%)	Sangue N (%)	Outros N (%)
Hospital N=685	317 (46,3%)	117 (17,1%)	107 (15,6%)	31 (4,5%)	113 (16,5%)
Ambulatório N=414	128 (30,9%)	147 (35,5%)	56 (13,5%)	19 (4,6%)	64 (15,5%)
Total N=1099	445 (40,5%)	**264 (24,0%)**	**163 (14,8%)**	50 (4,6%)	177 (16,1%)

QUADRO II – DISCRIMINAÇÃO DOS EXSUDADOS PURULENTOS NAS RESPECTIVAS CATEGORIAS, ASSIM COMO A DOS "OUTROS PRODUTOS"

	Produto	Hospital (N=107) (%)	Ambulatório (N=56) (%)
Exsudados	Ferida	60 (56,1%)	34 (60,7%)
	Escara	36 (33,7%)	6 (10,7%)
	Pé	6 (5,6%)	2 (3,6%)
	Meato	3 (2,8%)	1 (1,7%)
	Auricular	_	2 (3,6%)
	Ocular	_	3 (5,4%)
	Vaginal	1 (0,9%)	5 (8,9%)
	Faríngeo	1 (0,9%)	3 (5,4%)
	Produto	**Hospital (N=113) (%)**	**Ambulatório (N=64) (%)**
Outros produtos	Aspirado brônquico	37 (32,7%)	12 (18,7%)
	Secreções	20 (17,7%)	17 (26,6%)
	Aspirado traqueal	18 (15,9%)	4 (6,2%)
	Lavagem brônquica	1 (0,9%)	4 (6,2%)
	Líquido punção sinuvial	3 (2,7%)	1 (1,6%)
	Líquido punção vesical	2 (1,8%)	6 (9,4%)
	Líquido peritoneal	6 (5,3%)	_
	Líquido de abcesso	2 (1,8%)	_
	Cateter	16 (14,1%)	1 (1,6%)
	Fezes	4 (3,5%)	18 (28,1%)
	Tecido necrosado	1 (0,9%)	_
	Fragmento tíbia	_	1 (1,6%)

amicacina, tobramicina e ciprofloxacina. Para os isolados das urinas o sistema ainda inclui a norfloxacina e a fosfomicina. Neste último ano o painel começou a utilizar também a cefepima, mas os resultados desse agente não irão ser tidos em conta.

Consoante os resultados obtidos pelo sistema, os isolados foram classificados em sensíveis, resistentes ou de susceptibilidade intermédia, sendo estes últimos considerados resistentes para melhor se poderem tratar os resultados e concluir qual a melhor terapêutica a instituir. Este sistema tem em consideração as normas preconizadas pelo Clinical and Laboratory Standards Institute[7] (conhecido como National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Isolados de *P. aeruginosa* multi-resistentes foram definidos com base na resistência à piperacilina, ceftazidima, imipenemo e ciprofloxacina. Isolados resistentes a três ou quatro destes agentes foram considerados multi-resistentes (MDR-Multidrug Resistant).[8,9] A resistência aos aminoglicosídeos não foi considerada neste caso, visto que estes agentes na sua maioria não são utilizados em monoterapia nas infecções provocadas por esta bactéria.

/ Resultados

As susceptibilidades da totalidade dos isolados (N=1099) relativamente aos antimicrobianos mais utilizados foram as seguintes: meropenemo, 90,0%; piperacilina com tazobactam, 89,0%; piperacilina, 86,2%; amicacina, 85,6%; ceftazidima, 85,0%; imipenemo, 82,4%; aztreonamo, 81,7%; ciprofloxacina, 69,2% e gentamicina, 65,9%. Figura 1.

Os isolados de infecções nosocomiais (N=685) eram mais resistentes a todos os agentes testados que os das infecções da comunidade (N=414). Assim, 85,1% dos isolados hospitalares eram sensíveis à piperacilina com tazobactam, seguindo-se o meropenemo (84,8%) e piperacilina (81,5%). A ceftazidima inibiu 79,4% destes isolados, o aztreonamo 75,0% e o imipenemo foi o pior ß-lactâmico (74,7%). O

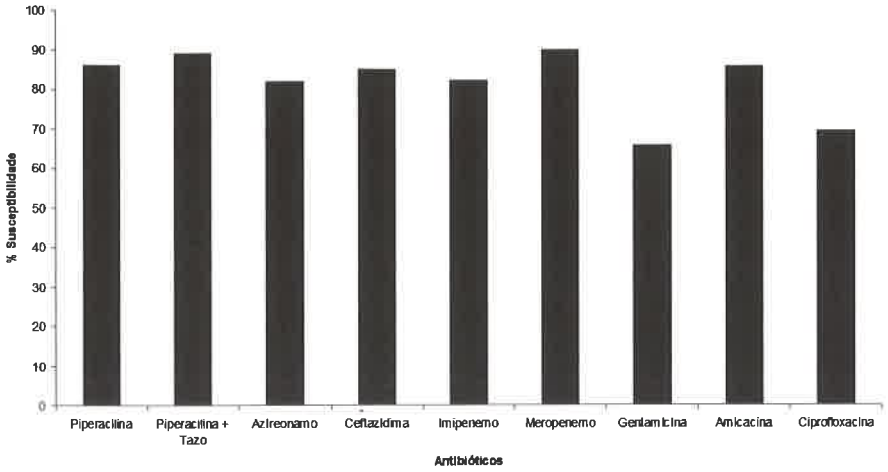


Figura 1: Susceptibilidade (%) aos agentes antimicrobianos de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (N=1099).

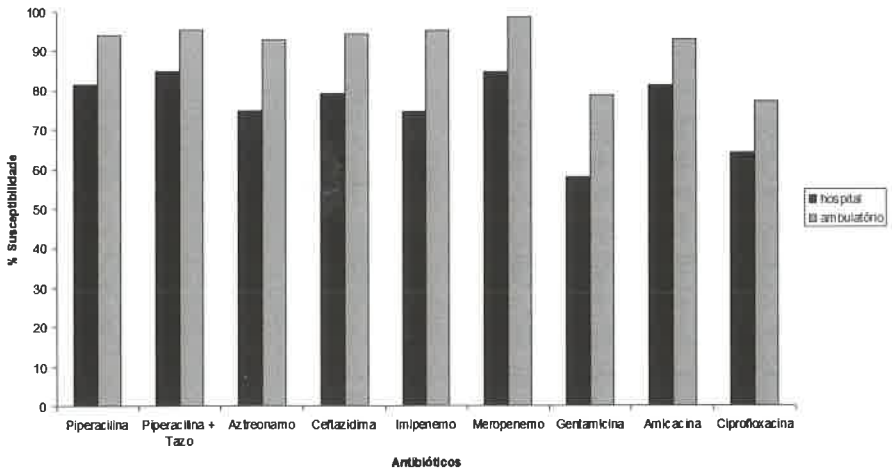


Figura 2: Susceptibilidade (%) aos agentes antimicrobianos de isolados nosocomiais (N=685) e de ambulatório (N=414) de *P. aeruginosa*.

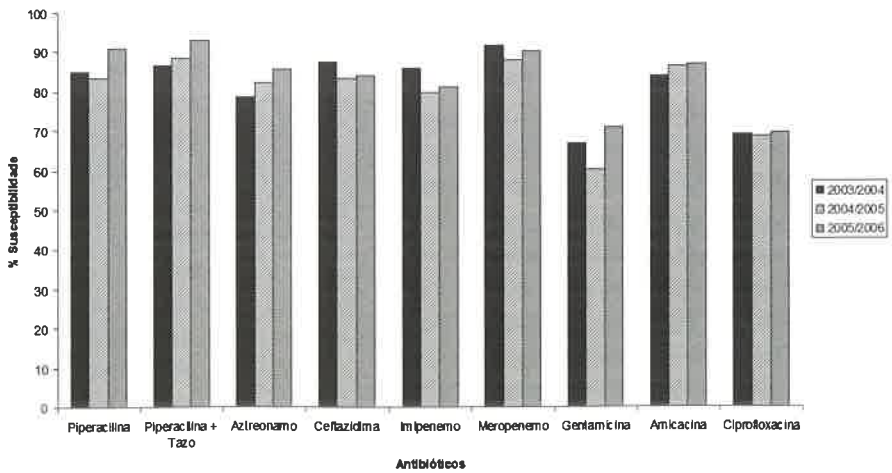


Figura 3: Comparação das susceptibilidades aos agentes antimicrobianos dos isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (N=1099) durante três anos (Abril de 2003 a Abril de 2006).

aminoglicosídeo, amicacina demonstrou boa actividade (81,3%), mas a gentamicina foi o pior agente (58,1%). A fluorquinolona, ciprofloxacina, apresentou também fraca actividade (64,2%). Os isolados de ambulatório exibiram uma percentagem de susceptibilidade superior a 90%, excepto para a ciprofloxacina (77,3%) e gentamicina (78,7%). O meropenemo foi o melhor agente (98,6%) seguido de piperacilina com tazobactam (95,4%), imipenemo (95,2%), ceftazidima (94,2%), piperacilina (94,0%) e aztreonamo e amicacina com a mesma actividade (92,8%). Figura 2.

Ao longo destes três anos, em relação ao total dos isolados (N=1099) observou-se um aumento de susceptibilidade a alguns agentes antimicrobianos nomeadamente piperacilina com tazobactam, aztreonamo e amicacina. Em relação aos ß-lactâmicos que se utilizam com mais frequência nesta bactéria, como a ceftazidima, imipenemo e meropenemo, verificou-se uma oscilação na sensibilidade. A ciprofloxacina manteve-se estável ao longo destes anos sendo pior agente que os ß-lactâmicos e amicacina. Figura 3.

A susceptibilidade à ceftazidima, imipenemo e meropenemo dos isolados hospitalares (N=685) obtidos neste período de tempo diminui ao longo do tempo. No entanto, a piperacilina com tazobactam e o aztreonamo aumentaram a sua actividade. Estes isolados relativamente à piperacilina tiveram um comportamento oscilante (diminuição no primeiro ano e aumento no segundo), observando-se o oposto com a amicacina. A ciprofloxacina demonstrou menos actividade que os ß-lactâmicos (cerca de 64% ± 1% de susceptibilidade ao longo destes anos). Figura 4.

A sensibilidade dos isolados obtidos em ambulatório em relação aos antibióticos (N=414) foi superior a 90% ao longo destes três anos, com excepção da gentamicina e ciprofloxacina. A actividade da amicacina apresentou uma flutuação, aumentando e diminuindo ao longo deste período. Figura 5.

Neste estudo encontraram-se 100 isolados considerados multi-resistentes (9,1%) que

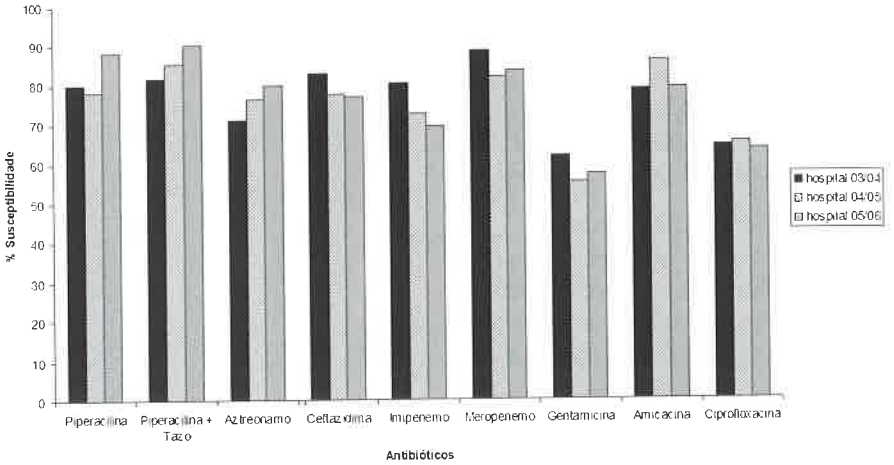


Figura 4: Comparação das susceptibilidades (%) aos agentes antimicrobianos de isolados nosocomiais (N=685) de *P. aeruginosa* durante três anos.

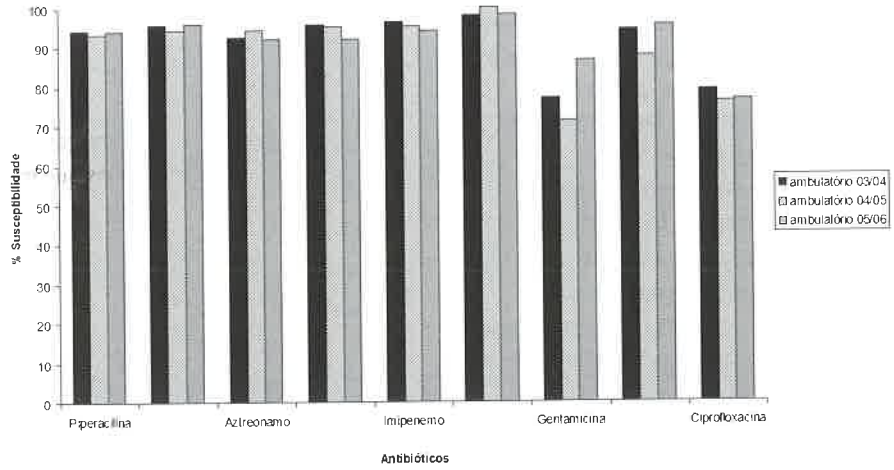


Figura 5: Comparação da susceptibilidade (%) aos agentes antimicrobianos de isolados de ambulatório de *P. aeruginosa* (N=414) durante os três anos.

segundo a definição dada na secção de materiais e métodos correspondem a isolados resistentes a três ou quatro antibióticos (piperacilina, ceftazidima, imipenemo e ciprofloxacina). Estes isolados eram provenientes de infecções nosocomiais distribuídas pelas várias enfermarias do CHC. A maioria dos isolados foram obtidos a partir de produtos do tracto respiratório (70,0%), 15% eram de exsudados, 9% de urina e 6% de sangue. Vinte por cento destes isolados eram resistentes a todos os agentes considerados. Entre os isolados que apresentaram resistência à ceftazidima, imipenemo e piperacilina, a ciprofloxacina demonstrou alguma actividade (32,9%, 33,8%, 31,8%, respectivamente eram sensíveis à ciprofloxacina). Os isolados resistentes à ciprofloxacina respondiam melhor à ceftazidima (27,4% eram sensíveis). Quadro III.

/ Discussão

Nos últimos anos tem havido um esforço no sentido de melhorar a administração dos agentes antimicrobianos, devido ao grande aumento que se tem verificado das resistências com o uso indiscriminado

QUADRO III – ACTIVIDADE DOS AGENTES ANTIMICROBIANOS, PIPERACILINA, CEFTAZIDIMA, IMIPENEMO E CIPROFLOXACINA CONTRA ISOLADOS DE *P. AERUGINOSA* MULTI-RESISTENTES

		% Isolados (nº) sensíveis a:			
	Isolados resistentes	**Piperacilina**	**Ceftazidima**	**Imipenemo**	**Ciprofloxacina**
Piperacilina	82	-	24,4 (20)	18,3 (15)	32,9 (27)
Ceftazidima	80	22,5 (18)	-	18,8 (15)	33,8 (27)
Imipenemo	85	21,2 (18)	23,5 (20)	-	31,8 (27)
Ciprofloxacina	73	24,7 (18)	27,4 (20)	20,5 (15)	-

destes agentes. Recentemente observou-se que o uso precoce e adequado de antibióticos nas septicémias graves levava a uma diminuição acentuada da morbilidade e da mortalidade.[9,10] É importante minimizar o desenvolvimento de múltiplas resistências prevenindo o abuso dos antibióticos e estabelecer uma combinação de fármacos eficaz para as *P. aeruginosa* multi-resitentes.[11]

É do conhecimento público que os mecanismos de resistência expressos pelas bactérias de Gram negativo patogénicas podem variar significativamente de país para país e em geral reflectem as diferentes práticas de prescrição e aderência às políticas de controlo da infecção dentro de cada país, de cada instituição e de cada enfermaria.[12]

Um dos objectivos deste trabalho foi perceber o comportamento de isolados de *P. aeruginosa* do nosso hospital com o intuito de se criarem melhores regras para a terapêutica destas infecções. Ao longo destes três anos observou-se um aumento de sensibilidade à piperacilina com tazobactam, aztreonamo e amicacina. Em relação à ceftazidima, imipenemo e meropenemo houve um comportamento semelhante entre eles mas diferente dos anteriores, ou seja, uma diminuição de susceptibilidade do primeiro para o segundo ano, e uma melhoria de actividade do segundo para o terceiro ano. Este comportamento também foi observado para a gentamicina e ciprofloxacina. Um estudo realizado em 2003 em 9 hospitais de Portugal mostrou sensibilidades semelhantes às obtidas neste trabalho no CHC naquele período de tempo, com excepção da gentamicina e da ciprofloxacina, o que poderá ser devido ao facto de os nossos resultados relativos a um ano serem de Abril a Abril do ano seguinte.[13] Comparando com os países nossos vizinhos como a França, Espanha e Itália, verificou-se que não havia grande variação nas susceptibilidades para a maioria dos agentes testados.[14-16] Num estudo feito em hospitais belgas também se observou uma diminuição acentuada da sensibilidade aos agentes antimicrobianos, mas a taxa de perda de actividade era variável.[17]

Tendo em atenção a susceptibilidade dos isolados nosocomiais verificou-se um aumento de sensibilidade à piperacilina com tazobactam e ao aztreonamo. Os outros ß-lactâmicos utilizados nestes tipos de infecções perderam actividade, como seja a ceftazidima e o imipenemo, em que o segundo perdeu 10,9% de actividade do primeiro para o último ano. Estudos de susceptibilidade realizados na Europa pelo programa MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) demonstraram que o meropenemo era o melhor agente seguido da piperacilina com tazobactam, o mesmo acontecendo com outro estudo (SENTRY).[18,19] No nosso caso, o melhor agente foi a piperacilina com o tazobactam seguido do meropenemo. Nos estudos citados o imipenemo aparece em terceiro lugar, mas no Centro Hospitalar de Coimbra é o pior agente no grupo dos ß-lactâmicos. Os isolados da América do Norte são bem mais sensíveis que os europeus.[19]

Um estudo feito pelo ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) demonstrou que Portugal, juntamente com Espanha e Itália, era dos países da Europa em que o uso de quinolonas era mais elevado, sendo incorrectamente utilizadas com certa frequência em infecções do tracto respiratório.[20] Assim, o uso indiscriminado destes agentes poderá estar na génese da baixa susceptibilidade apresentada pelos nossos isolados quer sejam de infecções nosocomiais quer sejam de infecções de ambulatório. Os estudos MYSTIC e SENTRY também revelam valores baixos para as fluorquinolonas embora sejam mais elevados que os nossos.[18,19] Nos Estados Unidos da América também se tem observado um decréscimo na actividade das fluorquinolonas e a uma velocidade maior do que das outras classes de antibióticos tanto em infecções hospitalares como nas da comunidade.[21]

A incidência de isolados multi-resistentes é elevada relativamente a outros estudos,[11,22] mas dentro dos resultados observados na Europa.[23] Implementação de medidas de controlo das infecções é crucial quando se percebe que estão presentes estirpes com múltiplas resistências. Além destas medidas será importante desenhar regimes terapêuticos que evitem o desenvolvimento de mais resistências durante a terapia. O desenvolvimento de resistências cruzadas também deve ser considerado, e neste contexto os carbapenemos parecem seleccionar resistência às cefalosporinas, embora o oposto não se observe.[24]

Para os clínicos, a escolha dos antibióticos para a terapêutica empírica em infecções por *Pseudomonas* deve ser influenciada pelas informações regionais e pelos perfis de resistência observados no

local.[19] Como nenhum dos antibióticos usados nas infecções nosocomiais não atingiu 90% de susceptibilidade as recomendações para o tratamento empírico não é fácil, embora a piperacilina com tazobactam e o meropenemo pareçam ser uma boa escolha para a terapia inicial. No entanto a monoterapia não parece muito aconselhável pela possibilidade de fazer emergir estirpes resistentes durante o tratamento. Por este motivo, uma terapia combinada parece ser a mais acertada, em que se utiliza um ß-lactâmico (carbapenemo ou piperacilina com tazobactam) e um aminoglicosídeo (amicacina) quando se suspeita de *P. aeruginosa* e a infecção é grave.[25] Entre os isolados de ambulatório todos os ß-lactâmicos serão uma boa escolha, até este momento, pois esses isolados ainda são sensíveis a esta classe de antibióticos.

Em conclusão, os estudos de vigilância da sensibilidade aos antibióticos são importantes para desenvolver uma terapia empírica mais racional e para levar a esforços no sentido de controlar e prevenir a disseminação de estirpes resistentes, especialmente se essas estirpes denotarem uma propensão para adquirir resistência, como a *P. aeruginosa* que é reconhecida como uma importante ameaça de saúde pública.

/ Bibliografia

1. Vicent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HÁ, White J, Nicolas-Chanion MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. J Am Med Association 1995; 274: 639-644.

2. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 229-233.

3. Rossoloni GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005; 11 (Suppl.4): 17-32.

4. Carmelli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 1379-1382.

5. Stein A, Raoult D. Colistin: an antimicrobial for 21st century? Clin Infect Dis. 2002; 35: 901-902.

6. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, Biendenbach DJ, Pfaller MA. Geographic variations in activity of broad-spectrum ß-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). Diag Microbiol Infect Dis. 2002; 43: 239-243.

7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 12th informational Supplement M100-S13. NCCLS, Wayne, PA, USA 2003.

8. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 1999; 28: 1128-1133.

9. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. Drugs 2003; 63: 2157-2168.

10. Masterton R., Drusano G., Paterson D L, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections-the clinical challenges. J Hosp Infect. 2003; 55 (Suppl. 1): 1-12.

11. Oie S, Uematsu T, Sawa A, Mizuno H, Tomita M, Ishida S, Okano Y, Kamiya A. In vitro effects of combination of antipseudomonal agents against seven strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 2003; 52: 911-914.

12. Turner PJ. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) a global overview. J Antimicrob Chemother. 2000; 46: 9-23.

13. Melo-Cristino J, Alves AF, Amorim JM, Diogo J, Lito LM, Lopes P, Marques J, Marques T, Martins F, Monteiro L, Nascimento I, Pessanha MA, Piedade J, Ramos MH, Ribeiro G, Rodrigues A, Salgado MJ, Sobral L, Spencer O. Estudo multicêntrico de resistência aos antimicrobianos em nove hospitais portugueses. Rev. Port. D. Infec. 2006; 2: 7-15.

14. Groupe d'Etude de la Resistance de *P. aeruginosa* aux Beta-lactamines (GERPB) Evolution de la resistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* en France de 1994 à 1998. Lettre de l'Infectiologue 2000; XV: 18-23.

15. Bonfiglio G, Garciotto V, Russo G, Stefani S, Schito GC, Debbia E, Nicoletti G. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an italian survey. J Antimicrob Chemother. 1998; 41: 307-310.

16. Bouza E, Garcia-Garrote F, Cercenado E, Marin M, Diaz, MS. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals of Spain. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 981-982.

17. Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. J Antimicrob Chemother. 2003; 51: 347-352

18. Mendes C, Turner P, MYSTIC Study Group (Europe) Unit Differences in pathogen occurrence arising from MYSTIC Program European database (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2001; 41: 191-196.

19. Jones R, Kirby J, Beach M, Biedenbach D, Pfaller M. Geographic variations in activity of broad-spectrum ß-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 43: 239-243.

20. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H on Behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. J Antimicrob Chemother. 2006; 58: 423-427.

21. Karlowsky J, Draghi D, Jones M, Thornsberry C, Friedland I, Sham D. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 1681-1688.

22. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 43-48.

23. Desphande L, Frittsche T, Jones R. Molecular epidemiology of selected multidrug-resistant bacteria: A global report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004; 49: 231-236.

24. Juan C, Gutiérriez O, Oliver A, Ayestarán J, Borrell N, Pérez J. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. Clin Microbiol Infect. 2005; 11: 887-892.

25. Fluit A, Verhoef J, Schmitz F, and the European SENTRY Participants. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 370-374.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

25 Anos de SIDA – história de uma pandemia

Em memória de José Luís Champalimaud

/ **R. Sarmento e Castro**
Professor associado convidado da Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho e Director clínico do Hospital de Joaquim Urbano

/ **H. Lecour**
Professor catedrático jubilado. Director-adjunto do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa

/ **Resumo**

Vinte e cinco anos após a publicação dos primeiros casos de SIDA pode dizer-se que a história da infecção por VIH/SIDA registou êxitos significativos mas, também, vários insucessos.

Nos primeiros 15 anos da pandemia assistimos ao isolamento e caracterização do vírus da SIDA (VIH-1 e VIH-2), ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico, ao aparecimento dos primeiros fármacos com acção sobre o agente etiológico, à constatação do efeito profilático da zidovudina na transmissão vertical, à verificação do efeito preventivo de alguns fármacos no aparecimento de certas infecções. Contudo, apesar destes avanços, a morbilidade e a mortalidade induzidas pela infecção eram elevadas e a SIDA era considerada uma infecção fatal.

A partir de 1996, com o desenvolvimento de fármacos de elevada potência, a infecção por VIH/SIDA transformou-se numa doença crónica. O uso dos inibidores da protease e, depois, dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, o desenvolvimento de testes de resistência do VIH aos fármacos, a possibilidade de quantificar o ARN-VIH e de dosear alguns fármacos, foram as ferramentas que permitiram transformar a evolução da infecção.

Contudo, em 2007, continuamos sem dispor de uma vacina, sem encontrar medicamentos isolados ou em combinação capazes de erradicar o VIH. Os países mais pobres continuam a ser flagelados pela infecção que já atingiu mais de 65 milhões de seres humanos, dos quais 25 milhões faleceram.

Palavras-Chave: SIDA, História da doença, Terapêutica anti-retroviral.

/ ***Abstract***

Twenty five years after the report of the first cases of HIV/AIDS we can consider that the evolution of this pandemic registered several successes but also significant failures.

During the first 15 years of the pandemic, etiologic agent was identified, diagnostic tests were developed and the first antiretrovirals were available. During this period we could verify that the use of zidovudine had a prophylactic effect on the vertical transmission and that some drugs could prevent several opportunistic infections. However, the morbidity and the mortality associated to the infection continued to be very significant and AIDS was considered a fatal disease.

Only in 1996 with the development of HAART (highly active antiretroviral therapy) AIDS became a chronic disease. The use of protease inhibitors and, later, of

non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, the development of resistance assays and the capacity to quantify the viral load and of dosing the plasmatic concentration of the antiretrovirals, were important tools to change the course of this infection.
Nevertheless, in 2007, HIV continues to resist to the efforts to find a cure or a vaccine and HIV continues to spread particularly in the poorest countries of the World and infected until now 65 millions of persons of which 25 millions died

Keywords: *AIDS, Historical aspects, Antiretroviral therapy.*

/ O início do conhecimento da infecção

A 5 de Junho de 2006 passaram 25 anos sobre a publicação na *MMWR* dos primeiros casos de SIDA. Tratava-se de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* observados em jovens homossexuais de Los Angeles.

Ainda em 2006 foram relatados mais 26 casos afectando homossexuais masculinos, mas logo no ano seguinte foram conhecidos outros casos em doentes sem esse comportamento sexual. A evolução fatal que a doença então assumia, com evolução letal a curto ou médio prazo, a incerteza quanto aos seus modos de contágio e o desconhecimento da etiologia, não só criaram um ambiente de profundo receio de contrair a infecção, mas também, uma tremenda discriminação dos doentes. Tratava-se de algo incurável, que alguns relacionavam com um "castigo de Deus"! Esses relatos sugeriam que um agente microbiano transmissível pelo sangue e pelos fluidos sexuais pudesse estar na origem desta nova patologia.

A história da doença terá, no entanto, começado bem mais cedo. Estudos filogenéticos mostraram que a infecção humana poderá ter surgido na África Central, já nos anos 30 do século passado, altura em que se terá dado a passagem para o homem do vírus da imunodeficiência do chimpanzé (SIVcpz), considerado o precursor do VIH-1. Julga-se, também, que o SIVsm, vírus da imunodeficiência do macaco, precursor do VIH-2, tenha igualmente passado para o homem nos

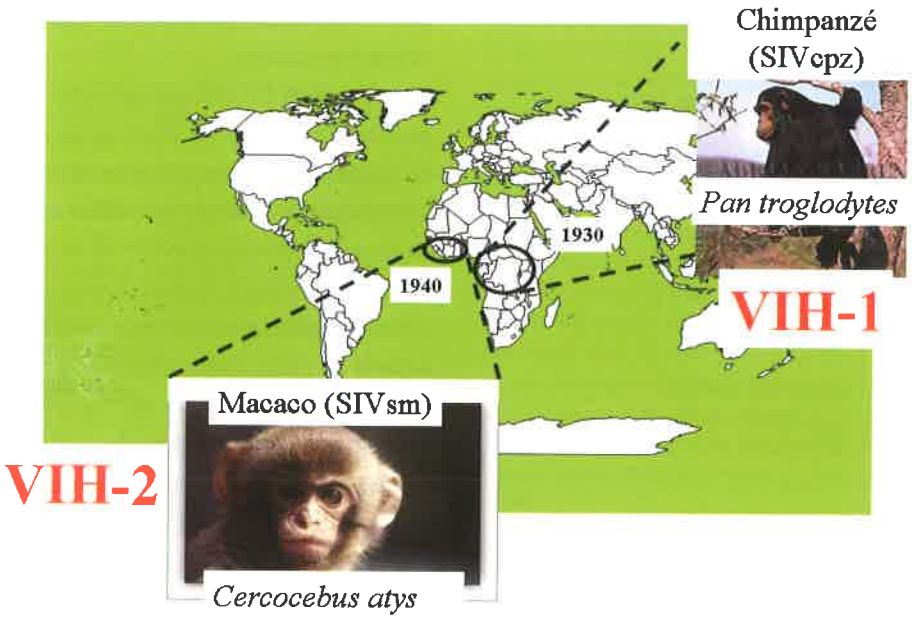


Figura 1 – Origens do VIH (cortesia do Prof. Nuno Taveira)

anos 40 desse século e que essa transferência tenha ocorrido numa área africana mais limitada, onde se situam a Guiné-Bissau, o Senegal e a Gambia (Fig. 1).

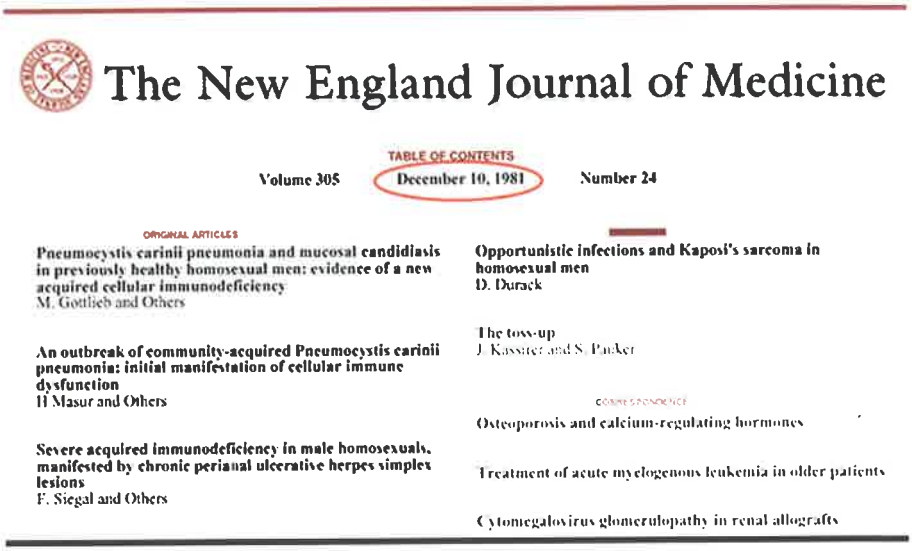
A provar a maior antiguidade da infecção, uma análise de soros conservados provenientes de hemodadores africanos, provou que o VIH-1 estava já presente em 1959, no sangue de um residente na República Democrática do Congo. Também o primeiro caso de SIDA confirmado poderá ter ocorrido num marinheiro norueguês falecido em 1961 com manifestações de grave imunodepressão.

A partir de África a infecção pelo VIH-1 generalizou-se rapidamente por todo o Mundo, contrariamente ao verificado com a infecção pelo VIH-2, cuja disseminação foi mais restrita, dada a sua menor transmissibilidade.

Pensa-se que o VIH-1 tenha "chegado" aos Estados Unidos na década de 60, estando comprovado o registo de casos de sarcoma de Kaposi em jovens haitianos entre 1976 e 1981. Nesta mesma época, foram igualmente observadas infecções raras (hoje reconhecidas como oportunistas) em jovens da cidade de Nova Iorque que, muito provavelmente, seriam já casos de SIDA.

/ Os primeiros anos

A publicação dos primeiros casos, em Junho de 1981, levou de imediato ao



The New England Journal of Medicine

TABLE OF CONTENTS

Volume 305 December 10, 1981 Number 24

ORIGINAL ARTICLES

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency
M. Gottlieb and Others

An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction
H Masur and Others

Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions
F. Siegal and Others

Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men
D. Durack

The toss-up
J. Kassirer and S. Parker

CORRESPONDENCE

Osteoporosis and calcium-regulating hormones

Treatment of acute myelogenous leukemia in older patients

Cytomegalovirus glomerulopathy in renal allografts

Figura 2 – Capa do New Engl J Med , onde foram publicados, em Dezembro de 1981, três artigos e um editorial sobre a nova síndrome

conhecimento de dezenas de outros casos. Assim, como se referiu antes, logo em Julho desse ano foram descritos na *MMWR* 26 casos adicionais da nova síndroma de imunodeficiência, em homossexuais masculinos residentes na Califórnia e em Nova Iorque. Em Dezembro do mesmo ano, o *New England Journal of Medicine* publicava três artigos sobre a imunodeficiência e um editorial, em que era colocada a possibilidade de o agente causal ser o vírus citomegálico, já que esta infecção estava presente em todos os casos citados (Fig 2).

Em Julho de 1982, foram comunicados casos idênticos em haitianos, em hemofílicos e em toxicómanos por via endovenosa, levando a que os *Centers for Disease Control* (CDC) reconhecessem a existência de quatro "grupos de risco": homossexuais, haitianos, hemofílicos e toxicodependentes (heroinómanos), e a que a doença fosse então vulgarmente denominada como a doença dos 4 H.

Ainda nesse mês, os *CDC* chamam a atenção para os riscos de contágio a que estavam expostos os prestadores de cuidados de saúde e quais as medidas de prevenção a tomar. Esse risco foi a razão do grande temor que na época se observava nesses profissionais, assim se explicando a discriminação a que esses doentes eram sujeitos quando necessitavam de cuidados de saúde.

Em Setembro desse mesmo ano os *CDC* adoptam, pela primeira vez, o termo de *AIDS* para designar a nova entidade nosológica, apesar de não estar ainda identificada a sua etiologia. Nos países de raiz latina, a designação passou a ser de SIDA, sigla de síndroma de imunodeficiência adquirida.

No último trimestre de 1982 são pela primeira vez descritos cinco casos em mulheres, cuja transmissão tinha ocorrido por via sexual, um caso num lactente contaminado por uma transfusão de sangue, bem como os primeiros quatro casos de lactentes contaminados por via perinatal, desse modo ficando demonstrada, a vulnerabilidade de toda a população à infecção, não mais passando a ser restrita aos grupos que inicialmente tinham sido considerados.

Após dois anos de intensa investigação, o agente causal foi finalmente isolado em 1983 e identificado como um novo retrovírus capaz de justificar a imunodeficiência observada nesses doentes. A identificação foi conseguida por uma equipa francesa do Instituto Pasteur de Paris, dirigida por Luc Montagner, que o denominou com a sigla *LAV*, que significava "*Lymphadenopaty Associated Virus*", já que o isolamento tinha sido obtido através da punção ganglionar de um doente num estádio precoce da infecção. Alguns meses depois, um grupo americano, sob a liderança de Robert Gallo, isolou um retrovírus semelhante, que designou por *HTLV-III (Human lymphotropic virus III)*, pois anteriormente tinha identificado outros retrovírus, que por si foram denominados de *HTLV-I* e *HTLV-II*. Só mais tarde foi entendido que, embora pertencendo todos estes vírus à família dos "*Retroviridae*", tinham entre si um comportamento diferente, sendo por isso incluídos em géneros diferentes da mesma família.

Durante anos a autoria da identificação foi reivindicada por franceses e por norte-americanos, mantendo-se acesa disputa em relação à prioridade da descoberta, pois eram múltiplos os interesses em jogo. Isso mesmo justificou que o vírus fosse então designado pela sigla *LAV/HTLV-III*.

Ainda em 1983 foram relatados cinco casos em indivíduos centro-africanos, facto precursor do que logo se tornou evidente, ou seja a existência de uma situação epidémica em África. Também nesse ano foram descritos quatro casos em profissionais da saúde, mostrando assim, os riscos a que estavam sujeitos.

Logo em Janeiro do ano seguinte, o crescimento da epidemia nos Estados Unidos levou as autoridades de saúde desse país a tornarem obrigatória a notificação dos casos de SIDA, medida que só 21 anos mais tarde foi instituída em Portugal.

Em Março de 1985, a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou os primeiros testes de detecção laboratorial da infecção, tornando pela primeira vez possível a confirmação do diagnóstico, até então baseado apenas no quadro clínico. Naturalmente que, logo após, os bancos de sangue passaram a fazer o rastreio dos hemodadores, reduzindo assim, o eventual risco de transmissão por via transfusional.

Por esta época, nas enfermarias do Hospital Egas Moniz, em Lisboa, lado a lado com doentes caucasianos com SIDA, estavam internados doentes africanos oriundos da Guiné-Bissau e de Cabo Verde, que apresentavam as mesmas manifestações oportunistas, mas cujos testes serológicos para o VIH eram negativos ou duvidosos, circunstância que intrigava os nossos colegas e os induziu a encontrar uma explicação. E foi em resultado da colaboração entre clínicos e virologistas portugueses, encabeçados respectivamente por José Luís Champalimaud e por Odete Ferreira, e a equipa de investigadores do Instituto Pasteur de Paris, dirigida por Luc Montagner, que foi isolado um novo agente, logo denominado por *LAV-2*.

Em 1986, são enunciados pelos *CDC* os primeiros critérios de definição de casos de SIDA, bem como os diversos estádios da infecção. Nesse mesmo ano, no Congresso Internacional de Virologia são aprovadas novas designações para os dois vírus responsáveis pela infecção, que passam a ser denominados por VIH-1 e por VIH-2, contribuindo assim, para o acabar da disputa entre os investigadores franceses e americanos. Ainda nesse ano, os *National Institutes of Health* (NIH) criam nos Estados Unidos, o *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) para o desenvolvimento de protocolos de investigação clínica.

Em Março de 1987, a *FDA* aprovou o primeiro fármaco anti-retrovírico para uso no tratamento da infecção por VIH-1, a zidovudina (AZT), um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa. A aprovação deste fármaco trouxe uma certa esperança aos doentes, que até aí apenas dispunham da profilaxia de algumas das infecções oportunistas, como forma de atrasar a evolução fatal da doença. Infelizmente, essa esperança em pouco tempo se desvaneceu, com a rápida eclosão de resistências a essa monoterapia e o inevitável fracasso terapêutico.

A importância crescente que a epidemia vinha então a assumir, levou a que em 1988 fosse decidido que o dia 1 de Dezembro passasse a ser considerado anualmente o Dia Mundial da SIDA, numa jornada em prol dos direitos dos doentes e de luta contra a discriminação a que eram sujeitos.

A infecção por VIH cresceu de forma explosiva na primeira década. Em 1990, contabilizavam-se já 10 milhões de infectados e o VIH tinha atingido todos os Continentes. A ausência de medidas eficazes de prevenção e de fármacos capazes de combater de forma mais activa o VIH, levou a que, em 1995, o número de infectados tivesse duplicado e chegasse aos 20 milhões.

Neste intervalo de cinco anos sobressaem a adopção, em 1991, do laço vermelho como símbolo mundial de luta contra a SIDA, a introdução nesse mesmo ano, no arsenal terapêutico, de mais dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (didanosina - ddI e zalcitabina - ddC) e a actualização dos critérios definidores de SIDA em 1993, que passaram a incluir a tuberculose pulmonar, a pneumonia bacteriana de repetição e o carcinoma invasivo do colo do útero, como novas patologias definidoras do estádio de SIDA.

A importância assumida pela doença nos Estados Unidos pode ser evidenciada pelo facto da SIDA ter sido entre 1993-94, nesse país, a primeira causa de morte nos

homens entre os 25 e os 44 anos, circunstância apenas inflectida a partir dos anos seguintes com a introdução da chamada terapêutica de alta potência.

Os resultados do protocolo ACTG 076, publicados em 1994 na *MMWR*, que demonstraram ser possível reduzir a transmissão vertical da infecção em cerca de 68%, com a utilização da zidovudina a partir do quarto mês de gravidez e no momento do parto, bem como nas primeiras seis semanas de vida do recém-nascido, assinalam um importante sucesso que marca esse período. Devem também salientar-se como factos relevantes registados logo no ano seguinte, a elaboração das primeiras normas de prevenção das infecções oportunistas e a identificação da etiologia vírica do sarcoma de Kaposi.

A história mais negra da pandemia, de maior desalento para os doentes e para os profissionais da saúde, devido à evolução praticamente letal da infecção a curto ou médio prazo, termina no fim da primeira metade da década de 90.

/ Os anos mais recentes

Em 1995/96 começaram a surgir relatos sobre a eficácia de uma nova classe de anti-retrovíricos – os inibidores da protease. O III Congresso Americano sobre Retrovírus e Infecções oportunistas (*CROI*), que decorreu em Washington, em finais de Janeiro de 1996, e o 11º Congresso Internacional sobre SIDA, realizado em Vancouver, em Julho desse mesmo ano, foram marcos importantes na inauguração de uma nova fase de experiência e de luta contra a infecção, pois os trabalhos apresentados demonstraram a elevada eficácia desta nova classe de fármacos.

Investigadores de renome puseram então a hipótese de que, com a utilização de uma estratégia de "bater cedo e forte" *(hit early and hard)*, o VIH pudesse ser erradicado em cerca de três anos. Apesar de se ter concluído, poucos anos depois, que o VIH não era erradicável com esta estratégia, que passou a ser designada como tratamento de alta potência (TAR ou *HAART*, em língua inglesa), a introdução no armamentário terapêutico dos novos fármacos constituiu um dos marcos mais importantes da história da infecção por VIH/SIDA (Fig. 3).

Ainda nesse mesmo ano, surgiu o primeiro inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, a nevirapina, com elevada eficácia na redução da carga vírica, sendo por isso mais um sucesso importante na luta contra o VIH/SIDA e uma nova opção para o seu tratamento.

Foram, também, nesse ano, disponibilizadas técnicas de biologia molecular que permitiam a quantificação da carga vírica, importante marcador da evolução da infecção, e consequentemente, um melhor conhecimento da dinâmica replicativa do VIH e de como os fármacos a podiam contrariar.

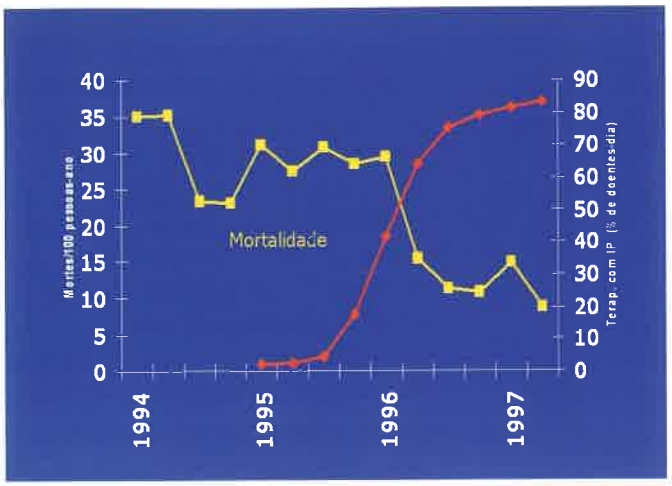


Figura 3 – Redução da mortalidade por SIDA após a introdução dos inibidores da protease (Palella et al. N Engl J Med 1998;338:835-60)

Em 1997, três acontecimentos merecem relevo: a criação pelas Nações Unidas de um organismo de luta contra a SIDA, a *UNAIDS*, o incentivo do Presidente Clinton à descoberta de uma vacina no prazo de dez anos, disponibilizando fundos para essa investigação, e o Brasil ter iniciado a distribuição de genéricos, como forma de poder alargar o tratamento aos muitos milhares de cidadãos infectados nesse país.

No ano seguinte foi introduzido no arsenal terapêutico um novo inibidor da trancriptase reversa não nucleosídico, o efavirenze, e começaram a aparecer trabalhos que demonstravam a eficácia das combinações triplas de fármacos na diminuição da mortalidade. Ainda nesse ano, foram iniciados na Tailândia ensaios clínicos para a obtenção de uma vacina.

Foram contudo, publicados nesse mesmo ano, os primeiros artigos que revelaram que, a despeito da sua eficácia, o uso dos novos fármacos não era isento de problemas de tolerância e de toxicidade, particularmente lipodistrofia, causadora de uma marcada dismorfia corporal, novo estigma para estes doentes, e perturbações metabólicas no domínio do perfil lipídico e glucídico, criando-se assim, novas dificuldades no tratamento dos doentes.

Apesar destes sucessos, que naturalmente se verificavam nos países industrializados, com capacidade para suportar os elevados custos dos novos tratamentos, contavam-se já 34 milhões de infectados por VIH no ano 2000, o que demonstrava que a prevenção da transmissão do vírus não era eficiente, em particular nas zonas mais pobres do Globo, já que quase 90% dos infectados viviam em África e no Sul e Sudeste da Ásia. A crescente evolução da pandemia e o risco de instabilidade política e sócio-económica que a SIDA poderia provocar a nível mundial, levou a que nesse ano as autoridades americanas considerassem a SIDA uma ameaça à segurança nacional e que a Assembleia das Nações Unidas tivesse dedicado, em 27 de Junho de 2001, uma sessão plenária à situação vivida a nível mundial, sessão pela primeira vez consagrada a uma doença, e de que resultou a elaboração de uma Declaração de Compromisso, subordinada ao tema "Crise Mundial – Resposta Mundial". Ainda nesse mesmo ano, sob a égide da Organização Mundial do Comércio, os principais produtores de anti-retrovíricos decidiram aceitar a redução do custo dos fármacos para os países em desenvolvimento ou a produção local de genéricos.

A provar a extensão que a epidemia tinha assumido, a SIDA foi considerada em 2002 a principal causa de morte a nível mundial, entre os 15 e os 59 anos de idade. As consequências da infecção no chamado Terceiro Mundo repercutiam-se seriamente sobre esses países, incidindo particularmente na sua estrutura demográfica e agravando a sua já débil economia. A circunstância da SIDA nesses países se associar frequentemente à malária e à tuberculose, patologias aí endémicas, levou a que a OMS criasse, nesse ano, um fundo comum contra essas três doenças.

Por isso, logo no ano seguinte, a OMS declarou a SIDA como uma emergência global de saúde e implementou o Programa "*3 by 5*", que pretendia aumentar para três milhões o número de indivíduos sob tratamento, até ao ano de 2005, meta que, infelizmente, não foi cumprida, apesar de ter crescido significativamente o número de infectados em tratamento.

Chegados a 2006, apesar dos avanços no conhecimento da infecção, no seu diagnóstico, tratamento e prevenção, o balanço desta luta é negativo – 40 milhões de infectados vivos (Fig.4) e 25 milhões de mortos desde o início da epidemia.

/ Progressos no conhecimento do VIH

Sumariamente, pode afirmar-se que a investigação relacionada com o VIH deu um contributo importante para novos conhecimentos



Figura 4 – Total estimado de adultos e crianças infectadas pelo VIH (Dezembro 2006 – UNAIDS)

científicos noutras áreas da Medicina e para o desenvolvimento de novas técnicas de detecção e estudo da dinâmica replicativa de outros agentes.

Desde o princípio da epidemia, e mesmo antes de se conhecer o agente causal, foi evidente que uma deficiência qualitativa e quantitativa dos linfócitos CD4 era a causa do desenvolvimento das manifestações oportunistas responsáveis pelas elevadas taxas de morbilidade e de mortalidade.

Os relatos dos casos conhecidos nos primeiros anos, particularmente em homossexuais, em transfusionados, em toxicodependentes, em parceiros sexuais de infectados e, depois, em recém-nascidos, tornaram possível suspeitar que a aquisição da doença estava relacionada com a presença de um microrganismo no sangue e noutros fluidos corporais, e que a eventual infecção estaria relacionada com certos comportamentos, como a sexualidade e a procriação. Este facto foi inteiramente confirmado quando, em 1983, foi possível isolar pela primeira vez o VIH-1.

A identificação do agente causal levou ao ulterior conhecimento do seu genoma e da forma como os diferentes genes condicionavam a estrutura e as funções do vírus. Desde logo foi possível compreender a importância dos receptores CD4, presentes em algumas células do organismo, no processo de fusão, e posteriormente o papel dos co-receptores CCR5 e CXCR4 na ligação do vírus à célula.

Foi também possível identificar as funções das diferentes enzimas do VIH –transcriptase reversa, integrase, protease, das proteínas reguladoras intra-nucleares e das da nucleocapside – e o seu papel no ciclo de replicação do VIH, e também entender que as enzimas poderiam ser, eventualmente, alvos para fármacos a desenvolver. Foi o conhecimento das proteínas da parede do VIH que permitiu que, em 1985, fossem desenvolvidos testes de diagnóstico.

Na era pós-TAR devem realçar-se também alguns outros avanços laboratoriais importantes, como a possibilidade de quantificação da carga vírica, que veio permitir uma mais fiável monitorização da evolução da infecção, o conhecimento detalhado do genótipo e das mutações que conferem resistência aos fármacos, o que possibilitou a elaboração de testes de resistência genotípica e, assim, adequar ou alterar o esquema terapêutico aquando da falência virológica, e, mais recentemente, as técnicas de monitorização dos níveis séricos dos anti-retrovíricos.

/ Breve resenha da terapêutica anti-retrovírica

Durante vários anos, de 1981 a 1987, o acompanhamento dos doentes infectados por VIH limitava-se ao diagnóstico e tratamento das infecções oportunistas, dado não haver disponíveis fármacos com acção directa sobre o VIH.

Ao fim de alguns anos verificou-se que algumas dessas infecções poderiam, em grande parte, ser, evitadas pela utilização preventiva de alguns fármacos. Diversos estudos mostraram que a incidência de infecções causadas por *Pneumocystis carinii* (hoje *jirovecî*), por *Toxoplasma gondii* e por agentes de outras pneumonias poderia ser reduzida pela prescrição de cotrimoxazol. Outros trabalhos documentaram também, a importância da profilaxia de outras infecções. Por isso, na ausência de anti-retrovíricos eficazes, o tratamento dos doentes teve como base, durante anos, a prevenção dessas infecções.

A aprovação em Março de 1987, pela *FDA*, da zidovudina (AZT) como primeiro anti-retrovírico, fármaco que tinha sido descoberto nos anos sessenta na procura de drogas com acção anti-neoplásica, levou durante alguns anos à sua utilização em doentes com menos de 500 linfócitos T CD4+. Contudo, a eficácia do AZT em monoterapia era muito reduzida. Em 1991, foram aprovadas a didanosina (ddI) e a zalcitabina (ddC), que começaram também por ser usadas em monoterapia em alternativa ao AZT. Estes fármacos, por si só, não trouxeram também mais eficácia.

A partir de 1994 e até 1996 começou a usar-se a biterapia, sendo o AZT um dos componentes deste regime, que continha ainda um dos outros anti-retrovíricos. Apesar de alguns trabalhos apontarem para uma melhoria dos resultados com esta combinação, a sua eficácia era também muito pequena, já que em poucas semanas o eventual benefício clínico (e virológico) era revertido.

Em 1995/96 foi aprovado o saquinavir, primeiro inibidor da protease e, logo depois, outros anti-retrovíricos deste grupo, o que veio revolucionar o tratamento destes doentes. Pode por isso afirmar-se que, a partir desse ano, a SIDA passou de uma patologia inexoravelmente fatal a curto prazo para uma doença de evolução crónica (Fig. 5).

O desenvolvimento e comercialização dos não nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa, com a introdução da nevirapina logo em 1996 e dois anos depois, do efavirenze, deram também um grande contributo para

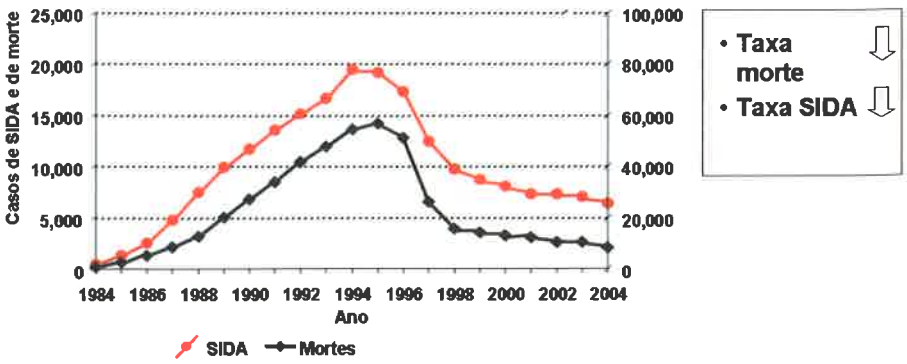


Figura 5 – Diminuição dos casos de SIDA e da mortalidade após introdução de terapêutica altamente eficaz (EUROHIV, HIV/AIDS, Surveillance in Europe: report 2004, No 71.)

uma muito maior eficácia da terapêutica, permitindo novas alternativas aos esquemas terapêuticos até então usados.

Em 1996, punha-se a hipótese de que a combinação de dois nucleosídeos com um inibidor da protease (e em 1998 de dois nucleosídeos com um não nucleosídeo) poderia erradicar o VIH, o que não se confirmou nos anos seguintes. Contudo, estas combinações eram capazes de reduzir eficazmente a carga vírica, entretanto já detectável, de melhorar a imunidade e, consequentemente, de melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos doentes.

A complexidade destes regimes, com elevado número de tomas e de comprimidos, com restrições dietéticas, com interacções com múltiplos fármacos e induzindo, com frequência, problemas de tolerância e de toxicidade, e a necessidade de um tratamento que implicava grande adesão e com duração indeterminada, levou a que o tratamento passasse a ser recomendado apenas para doentes com uma contagem de linfócitos <350/mm^3 e com carga vírica superior a 10.000 cópias de ARN-VIH/ml.

Ao longo do tempo estes conceitos têm vindo a ser alterados, tendo em conta que os ensaios clínicos disponíveis apenas provaram que a terapêutica é determinante para valores de CD4 <200/mm^3 e de carga vírica superior a 100.000 cópias de ARN-VIH/ml.

Como atrás se referiu, a partir de 1998 começaram a aparecer trabalhos relatando não só fracassos da terapêutica de alta potência, como também, sérios efeitos adversos do tratamento, como acidose láctica, esteatose hepática, pancreatite, lipodistrofia, alterações do colesterol, dos triglicerídeos e da glicose, exantema e outras manifestações de hipersensibilidade, toxicidade renal, alterações cardiovasculares e ósseas. O surgimento destes problemas e a complexidade das tomas levou a que a indústria farmacêutica se direccionasse para o desenvolvimento de fármacos que pudessem ser tomados em toma bi-diária ou mesmo única, que obrigassem à ingestão de menor número de comprimidos, que ultrapassassem as

	Entrada	Transcriptase Reversa			Protease
		Nucleosídeos	Nucleotídeos	Não-Nucleosídeos	
Fármaco	Enfuvirtida	Abacavir	Tenofovir	Delavirdina	Fosamprenavir
		Didanosina		Efavirenze	Atazanavir
		Emtricitabina		Nevirapina	Darunavir
		Lamivudina			Indinavir
		Estavudina			Nelfinavir
		Zalcitabina			Ritonavir
		Zidovudina			Saquinavir
					Tipranavir
Combinações		Abacavir/Lamivudina (Kivexa)			Lopinavir/Ritonavir
		Zidovudina/Lamivudina (Combivir)			
		Tenofovir/Emtricitabina (Truvada)			
		Abacavir/Lamivudina/Zidovudina (Trizivir)			
		Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenze (Atripla)			

Figura 6 – Fármacos anti-retrovíricos disponíveis em 2006 (Simon V., et al. Lancet 2006;368:489-504)

restrições dietéticas e que apresentassem melhor perfil de tolerância. O reconhecimento que pequenas doses de ritonavir podiam potenciar os níveis séricos de outros inibidores da protease, constituiu igualmente um passo importante para a simplificação do tratamento.

Com a introdução do tenofovir em 2001, surgiu uma nova classe de fármacos, o dos inibidores não-nucleotídeos da transcriptase reversa, abrindo-se assim, novas estratégias de terapêuticas.

Por último, em 2003, o enfurvitide ou T20 permitiu actuar sobre um novo alvo, já que o mecanismo de acção deste inibidor de fusão tem como objectivo obstar à penetração do vírus na célula, pese embora o inconveniente da sua administração bi-diária por via subcutânea.

Dispomos hoje de mais de 20 fármacos de cinco classes e de algumas combinações para o tratamento da infecção VIH/SIDA (Fig. 6). Os regimes foram simplificados, quer em número de tomas, quer em número de comprimidos, aguardando-se com esperança que a curto prazo se possa fazer toda a terapêutica diária com um só comprimido. Os grandes avanços terapêuticos, que a curto prazo se prevêem, permitem mesmo encarar que os critérios de iniciação do tratamento venham a ser mudados e a sua prescrição possa vir a ocorrer mais precocemente.

Um problema sério tem sido o do desenvolvimento de resistências do VIH aos fármacos. Também neste campo houve desenvolvimentos recentes de grande importância. Novos inibidores da protease mais potentes e com perfil de resistência diferente estão já em utilização, e um primeiro inibidor da integrase será em breve disponibilizado. A utilização destes fármacos tem sido muito promissora, porque tem sido possível controlar a evolução da infecção em doentes cuja situação era já considerada irrecuperável. Anunciam-se, também, fármacos inibidores dos co-receptores, o que seguramente irá contribuir para que a penetração celular do vírus possa ser dificultada.

A infecção por VIH é hoje, indiscutivelmente, uma patologia crónica, desde que os doentes cumpram com regularidade a terapêutica prescrita e sigam as normas que lhe são indicadas.

A finalizar, podemos afirmar que a terapêutica anti-retrovírica constitui uma história de sucesso, traduzida em menor morbilidade e mortalidade, e melhor sobrevivência dos doentes e da sua qualidade de vida. E pode certamente afirmar-se que o sucesso da terapêutica da

infecção VIH/SIDA ultrapassou os ganhos registados noutras patologias.

A experiência dos últimos anos permite afirmar, em jeito de conclusão, que:

- as combinações de primeira linha devem ter por base dois nucleosídeos (ou um nucleosídeo e um nucleotídeo), associados a um inibidor da protease ou a um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa;
- a potenciação com ritonavir de alguns inibidores da protease é importante na melhoria da eficácia e na simplificação dos regimes;
- a eficácia de regimes de três nucleosídeos é inferior à das combinações anteriores;
- apesar de dispormos de fármacos cada vez mais potentes e capazes de vencer resistências, a erradicação do VIH não é perspectiva imediata;
- a adesão à terapêutica continua a ser factor decisivo de sucesso e não é reconhecida como válida a interrupção estruturada da terapêutica;
- os ensaios com terapêutica imunológica não foram até hoje convincentes;
- não é previsível a curto prazo o desenvolvimento de uma vacina eficaz;
- o tratamento tem duração indefinida.

/ O que faz falta...

Atingida a sua maioridade, a epidemia está ainda numa fase de crescimento. Não há perspectivas, a curto ou médio prazo, de obtenção de um tratamento que erradique a infecção e, apesar de múltiplos esforços, não está nem estará disponível nos próximos anos uma vacina.

Apesar de ter crescido de forma significativa o número de indivíduos em tratamento nos países em desenvolvimento (300.000 em 2002 e 1,6 milhões em 2006), apenas cerca de 24% dos infectados com indicação para tratamento recebem presentemente anti-retrovíricos.

A luta global contra a SIDA é, contudo, uma obrigação de todos, sendo pois necessário um compromisso sério das organizações internacionais, da ONU, da OMS, dos governos dos países mais ricos, no estabelecimento de políticas globais eficazes de luta contra a SIDA.

É imperativo que nesta luta se envolvam não só os profissionais da saúde, mas todos os técnicos, a comunidade e as organizações representativas dos infectados, já que é urgente travar a disseminação da infecção, detectando os novos casos e tratando-os logo que indicado.

Tem-se de dispor de fármacos ainda mais eficazes, mais fáceis de tomar e com menos efeitos indesejáveis, procurando assim, obter uma maior eficácia, o que é imperioso. Outros meios de prevenção são também necessários, quer para as situações de pré, quer para as de pós exposição – microbicidas, circuncisão, fármacos.

Naturalmente que urge combater a discriminação social, étnica e sexual que ainda se faz sentir por todo o lado, favorecendo com todos os meios ao alcance, a integração social e laboral dos infectados.

A prevenção da infecção deve continuar a ser a principal prioridade na luta contra o VIH, com elaboração de mensagens para os públicos alvo. É necessário divulgar noções sobre a infecção e quais as medidas para preveni-la, "entrar" nas escolas, nos bairros, nas associações de moradores e colectividades, nas minorias étnicas e em grupos com comportamentos particulares de risco, promovendo mudanças de comportamentos e de atitudes, de modo a estimular estilos de vida saudáveis.

A terminar não podemos deixar de reconhecer o importante contributo dado durante todos estes anos, pelos profissionais de saúde, pela comunidade e pelas suas organizações, sem olhar ao desgaste, ao sacrifício e ao risco a que estavam sujeitos.

Aos doentes, o nosso reconhecimento pela sua coragem, sacrifício e pelos ensinamentos de vida que nos aportaram.

Lembramos, com saudade, aqueles que partiram.

/ Bibliografia consultada:

UNAIDS, 2006 report on the global AIDS epidemic: a UNAIDS 10th anniversary special edition. http://unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp (accessed July 20, 2006).

Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 250-52.

Barre-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. Lancet 1996; 348: 31-35.

Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science 2006; 313(5786):523-526.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, for the HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12: F51-58.

Harrington M. Viral Load in Vancouver: A Report from the 11th International Conference on AIDS, Vancouver, British Columbia, July 8-11, 1996. Treatment Action Group, New York, 1996.

Ho DD. Viral counts count in HIV infection. Science 1996;272:1124-5.

Ho DD. Toward HIV eradication or remission: the tasks ahead. Science1998;280(5371):1866-7. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-70.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus inflection. N Eng J Med 1998;338(13): 853-860.

Simon V., Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet 2006; 368: 489-504.

Gayle HD. AIDS anniversaries in 2006 mark the time to deliver. Lancet 2006; 368: 425-427.

UNAIDS/WHO. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy and beyond: a report on "3 by 5" and beyond. March, 2006: http://www.who.int/hiv/fullreport_en_highres.pdf (accessed March 29, 2006).

Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. Lancet 2006; 368: 526-530.

The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006; 368: 451-458.

Sepkowitz. K A. One Disease, Two Epidemics - AIDS at 25. New Engl J Med 2006; 354: 2411-2414.

Schwartländer B, Grubb I, Perriëns J. The 10-year struggle to provide antiretroviral treatment to people with HIV in the developing world. Lancet 2006; 368: 541-546.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Endocardite Infecciosa: uma doença emergente?

/ **Peres S**
/ **Aldir I**
/ **Mansinho K**
Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Rua da Junqueira, nº 126
1349-019 Lisboa

Correspondência:
Susana Peres
Serviço de Infecciologia e Medicina Tropical
Hospital de Egas Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE
Tel: 210432362
Fax: 210432366
e-mail: susana.reisperes@sapo.pt

/ Resumo

Introdução: A endocardite infecciosa (EI) é uma doença complexa e de prognóstico reservado. Apesar de melhores cuidados de saúde, a incidência da EI tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Para tal contribuem modificações epidemiológicas, como o aumento da longevidade e o aparecimento de novos factores predisponentes, modificações no estilo de vida e o uso crescente de dispositivos endovenosos, em procedimentos diagnósticos e terapêuticos, entre outros.
Objectivos, métodos e resultados: Este artigo faz uma revisão da epidemiologia, da profilaxia, das manifestações clínicas e das complicações da EI de válvulas nativas e próteses valvulares e salienta os progressos feitos nas últimas décadas no diagnóstico e na terapêutica desta entidade nosológica.
Conclusões: Ainda que tenham ocorrido avanços na capacidade de diagnóstico e na terapêutica, a morbilidade e a mortalidade desta entidade não sofreram grandes alterações. O aumento da incidência em associação com agentes infecciosos emergentes e o desenvolvimento de resistência aos antibióticos poderão contribuir para que a EI se torne numa doença emergente. Para o evitar são fundamentais avanços na terapêutica médica e cirúrgica, bem como uma atenção redobrada na necessidade de instituição de profilaxia.

Palavras-chave: endocardite, doenças emergentes, ecocardiograma.

/ *Abstract*

Introduction: *Infective endocarditis (IE) is a very complex disease with a serious prognosis. Despite improvements in health care, the incidence of IE increased over the past decades. This is explained by progressive evolution in epidemiology features, as increased longevity and new predisposing factors, like changes in lifestyle and crescent use of intravascular devices, both for diagnostic and therapeutic.*
Objectives, methods and results: *This article reviews the epidemiology, prophylaxis, clinical findings, and complications of IE affecting native and prosthetic valves, and focus on progress made over the last decades in the diagnosis and treatment of this pathology.*
Conclusions: *Even if improvements in both diagnosis and treatment have occurred, morbidity and mortality figures have not dramatically changed. Increased incidence in association with emerging microbiological agents and development of resistance to antibiotics can all contribute towards infective endocarditis becoming an emerging disease. To avoid this, advances in both medical and surgical therapeutics and special attention to application of prophylaxis are mandatory.*

Keywords: *endocarditis, emerging infections, echocardiogram*

/ Introdução

Os primeiros relatos sugestivos de endocardite infecciosa (EI) constantes num livro de Medicina remontam ao século XVI, e foram feitos por Jean François Fernel, em França[1].

A definição de EI é extensa e engloba a infecção endovascular de estruturas cardíacas (válvulas nativas, endocárdio auricular e ventricular), a endarterite de grandes vasos intra-torácicos (*ductus arteriosus* patente, *shunts* arterio-venosos, coartação da aorta) e a infecção de dispositivos cardíacos em contacto com a corrente sanguínea (próteses valvulares, *pace-makers*, desfibrilhadores implantados).

A terminologia modificou-se relativamente ao passado, em que a EI era classicamente dividida em aguda, sub-aguda e crónica[2,3]. Actualmente são vários os aspectos valorizados para a sua classificação, nomeadamente a actividade da doença (recorrente/persistente), o diagnóstico (definitivo/suspeito/possível), o envolvimento de válvulas nativas ou próteses valvulares (colocação precoce/antiga), se ocorre no coração "direito" ou "esquerdo", o isolamento de microorganismo (microbiologia positiva/negativa), se é uma infecção da comunidade ou nosocomial e se ocorre em grupos ditos "especiais" (indivíduos com cardiopatias congénitas, recém-nascidos, crianças, idosos, dependentes de drogas por via endovenosa).

/ Epidemiologia

A EI da comunidade em válvulas nativas ocorre com uma incidência anual de 1,7-6,2 casos/100.000 habitantes[3], nos EUA e Europa Ocidental, sendo superior em dependentes de drogas por via endovenosa com cerca de 150-2000 casos/100.000 habitantes[4]. A incidência é ligeiramente superior no sexo masculino, numa razão homens/mulheres variando entre 2/1 e 9/1[4].

A incidência anual de EI da comunidade em próteses valvulares é de cerca de 0,94 casos/100 000 habitantes, constituindo 7-25% do total dos casos de EI[3,4]. A EI nosocomial constitui 7-29% do total dos casos de EI[3].

Apesar do início de quimioprofilaxia associada a procedimentos invasivos e da diminuição de incidência de febre reumática, a incidência global de EI aumentou nas últimas décadas. Este aumento está directamente relacionado com o aumento da esperança média de vida, com consequente aumento de lesões degenerativas, com os avanços na Medicina, com maior frequência na colocação de próteses valvulares e maior número de doentes com cardiopatias congénitas que atingem a idade adulta, a exposição a microorganismos nosocomiais em relação directa com a maior colocação de dispositivos endovenosos e intervenções susceptíveis de causar bacteriemia e, finalmente, com o maior número de casos diagnosticados, pelos desenvolvimentos nos métodos de diagnóstico[1]. Todos estes factores contribuíram para que a idade média dos doentes aumentasse dos 30-40 anos, na era pré-antibiótica, para os 47-69 anos, na era pós-antibiótica[3], excepto nos indivíduos dependentes de drogas por via endovenosa.

/ Factores predisponentes

De uma forma geral, os factores predisponentes de EI podem ser divididos em cardíacos e não cardíacos. Aproximadamente 60-75% dos doentes com EI apresentam uma alteração cardíaca estrutural predisponente[4]. Constituem risco elevado a existência de prótese valvular (risco 5 a 10 vezes superior em relação a válvula nativa), doença cardíaca reumática, estenose aórtica e válvula aórtica bicúspide, cardiopatias congénitas (fundamentalmente as cianóticas complexas como a Tetralogia de Fallot), os defeitos septais ventriculares, história pregressa de endocardite infecciosa, coartação da aorta e circuitos cirúrgicos pulmonares ou sistémicos. Constituem factores de risco moderado certas valvulopatias adquiridas como a estenose mitral isolada, patologia da válvula tricúspide, prolapso mitral com insuficiência valvular, fibrose valvular, calcificação valvular ou degeneração valvular mixomatosa, cardiopatias congénitas acianóticas (excepto o septo inter-auricular tipo *osteum secundum*) e a miocardiopatia hipertrófica. Finalmente, constituem risco baixo ou mesmo nulo o defeito do septo inter-auricular tipo *osteum secundum*, a cardiopatia isquémica, a cirurgia de revascularização coronária e o prolapso da válvula mitral sem espessamento ou regurgitação[2].

Dentro dos factores predisponentes não cardiacos incluem-se a imunodepressão, a existência de soluções de continuidade na pele, o internamento em Unidades de Cuidados Intensivos, os politraumatismos, a hemodiálise, as fístulas arterio-venosas, a dependência de drogas por via endovenosa, a má higiene dentária[1,5] e factores promotores da formação de vegetações estéreis[6,7] como a síndroma de anticorpos antifosfolipidos, neoplasias e doenças auto-imunes (lúpus eritematoso sistémico, poliarterite nodosa).

/ Etiologia

Os principais microorganismos causadores de EI são *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* e *Enterococcus spp.*[6]

As bactérias do grupo *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus aureus* são as principais responsáveis, em todas as faixas etárias, por EI de válvula nativa. Na EI de prótese valvular, o tempo pós-cirúrgico é um factor adicional determinante na etiologia da endocardite, sendo que no primeiro ano após a cirurgia o agente etiológico predominante é o *Staphylococcus* coagulase-negativo (30-35%), logo seguido do *Staphylococcus aureus* (20-24% nos dois primeiros meses e 10-15% até ao final de um ano)[3]. Após o primeiro ano de cirurgia, a etiologia é idêntica à da EI de válvula nativa. Em ambos os grupos outros agentes, embora menos frequentes, não devem ser esquecidos, nomeadamente, *Enterococcus spp.*, microorganismos do grupo HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*), outros bacilos Gram negativos,

QUADRO I – PROCEDIMENTOS DE RISCO PARA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Estomatológicos (+++)
• Procedimentos com risco de hemorragia (extracção dentária, destartarização, ...)
Genito-urinários (++)
• Cistoscopia • Biópsia do tracto urinário • Biópsia prostática • Recessão prostática trans-uretral • Litotricia • Instrumentação/Dilatação uretral
Otorrinolaringológicos (++)
1. Amigdalectomia 2. Adenoidectomia
Pulmonares (+)
• Broncoscopia rígida
Gastrintestinais (+)
• Dilatação esofágica • Esclerose de varizes • Instrumentação dos canais biliares

(+++) risco elevado
(++) risco moderado
(+) risco mínimo

QUADRO II – QUIMIOPROFILAXIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA[2]

PROCEDIMENTOS ESTOMATOLÓGICOS, RESPIRATÓRIOS E ESOFÁGICOS

Amoxicilina 2g PO 1h antes

Via oral não disponível
Amoxicilina 2g ou ampicilina 2g EV 30'-1h antes

Alergia à penicilina
Clindamicina 600 mg PO 1h antes ou
Azitromicina 500 mg PO 1h antes ou
Claritromicina 500 mg PO 1h antes

PROCEDIMENTOS GENITO-URINÁRIOS E GASTRINTESTINAIS

Risco cardíaco elevado
Ampicilina ou amoxicilina 2g EV + gentamicina 1,5 mg/Kg EV ou IM 30'-1h antes
e
Ampicilina ou amoxicilina 1g PO 6h após

Risco cardíaco elevado e alergia à penicilina
Vancomicina 1g EV e gentamicina 1,5 mg/Kg EV ou IM 1-2h antes

Risco cardíaco moderado
Ampicilina 2g EV ou amoxicilina 2g EV ou PO 2h antes

Risco cardíaco moderado e alergia à penicilina
Vancomicina 1g EV 1-2h antes

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.*, fungos (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) e a possibilidade de uma etiologia polimicrobiana.

A EI em dependentes de drogas por via endovenosa tem como principal agente etiológico *Staphylococcus aureus*, embora os bacilos Gram negativos, os fungos e a etiologia polimicrobiana, ainda que menos frequentes, devam ser considerados.

/ Quimioprofilaxia

Devem efectuar quimioprofilaxia, antes dos procedimentos considerados de risco, todos os indivíduos com factores cardíacos de risco elevado e moderado, tendo em consideração que nos procedimentos estomatológicos, otorrinolaringológicos, respiratórios e esofágicos, pretende-se fundamentalmente a cobertura de *Streptococcus viridans* e grupo HACEK e nos procedimentos gastrintestinais e genito-urinários de *Streptococcus bovis*, *Enterococcus spp.* e *Enterobacteriaceae* (Quadro I).

A quimioprofilaxia varia consoante o tipo de procedimento e o risco (Quadro II).

/ Manifestações clínicas

Classicamente, a forma de apresentação pode ser aguda ou sub-aguda/crónica. Alguns microorganismos estão associados a um início mais súbito da semiologia, nomeadamente *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*[8] (grupo *Staphylococcus* coagulase-negativo), *Streptococcus* ß-hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae* e os fungos[6,9]. Outros estão associados a um início mais indolente das manifestações clínicas como o grupo *Streptococcus viridans*, o grupo *Staphylococcus* coagulase-negativo (excepto *Staphylococcus lugdunensis*), os microorganismos do grupo HACEK, *Coxiella burnetti* e *Bartonella spp.*.

As manifestações clássicas de EI são febre associada a um sopro cardíaco "de novo" ou alteração das características de um sopro pré-existente. Podem surgir manifestações clínicas associadas a complicações cardíacas, nomeadamente, semiologia de insuficiência cardíaca, bem como a fenómenos embólicos e de natureza auto-imune, mais frequentes na EI de apresentação sub-aguda e de localização esquerda[6], como os nódulos de Osler (lesões nodulares, dolorosas, habitualmente localizados na polpa dos dedos das mãos e pés), as hemorragias nos leitos ungueais (lineares, no sentido do

crescimento da unha), as lesões de Janeway (máculas/placas hemorrágicas, indolores, nas palmas e plantas) e as manchas de Roth (lesões da retina, ovais, pálidas, com halo hemorrágico, próximas do disco óptico).

/ Diagnóstico

A presença de anemia normocítica, normocrómica, leucocitose, com contagem diferencial normal, aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária e da proteína C reactiva, hiperglobulinemia e sedimento urinário patológico (hematúria, proteinúria, piúria), são achados inespecíficos que favorecem o diagnósticos de EI[4]. Outros parâmetros laboratoriais ocasionais são a presença de factor reumatóide e imunocomplexos circulantes[9].

O traçado electrocardiográfico pode ser normal, ou revelar alterações da condução nomeadamente um bloqueio cardíaco "de novo".

O radiograma torácico pode revelar infiltrados pulmonares nodulares bilaterais e derrame pleural, particularmente em situação de endocardite da válvula tricúspide.

O ecocardiograma tem um papel fundamental na confirmação do diagnóstico de EI e deve ser realizado de forma urgente sempre que exista suspeita clínica desta entidade [6].

O ecocardiograma transtorácico (ETT) tem uma sensibilidade variável na detecção de vegetações (<50% a >90%)[9], sendo superior na EI das válvulas direitas, dada a proximidade à parede torácica e inferior quando as vegetações têm dimensões reduzidas (vegetações inferiores a 5 mm só são detectadas em 25% dos casos) [2,10]. A especificidade deste exame é bastante elevada, de 98%[4].

Interferem com a janela ecocardiográfica a obesidade, a existência de doença pulmonar obstrutiva crónica e as deformações da parede torácica, entre outros factores.

O ecocardiograma transesofágico (ETE) tem uma sensibilidade de 75-95% e uma especificidade de 85-98% para o diagnóstico de EI[4]. As indicações para ETE são a existência de uma má "janela" para ETT, a suspeita de EI de prótese valvular, de *pace-maker* ou derivações, de localização aórtica, de microorganismo agressivo, de complicação local, antes de cirurgia cardíaca e quando o ETT é negativo, mas existe uma elevada suspeita clínica[2,6,11,12]. Na impossibilidade de realização de um ETE, deve-se avançar com um ETT.

Os achados ecocardiográficos que favorecem o diagnóstico de EI são a presença de vegetações, abcessos ou fístulas, a deiscência de uma prótese valvular e uma insuficiência valvular "de novo"[6].

A detecção de vegetações depende de vários factores nomeadamente do tamanho e das características ecogénicas das mesmas, da localização, da presença prévia de lesões degenerativas ou reumáticas, da existência de próteses e da experiência do médico.

Podem ser responsáveis por falsos positivos a presença de trombos intra-cardíacos não infectados, tumores filiformes e vegetações estéreis. Os falsos negativos podem surgir devido a inexperiência do médico, à presença de vegetações pequenas e/ou imóveis e à ausência de vegetações porque embolizaram[2,6].

QUADRO III – CRITÉRIOS DE DUKE

Critérios *major*

1. Hemoculturas
   - Microorganismos típicos (*Streptococcus viridans, Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* adquirido na comunidade, na ausência de um foco primário, *Enterococcus faecalis* adquirido na comunidade, na ausência de um foco primário) em 2 hemoculturas de colheitas diferentes
   - Persistentemente positivas, com microorganismos compatíveis com endocardite infecciosa em: (1) 3 ou mais colheitas, separadas em >12h, (2) todas as 3 ou a maioria de ≥ 4 (com as colheitas da primeira e da última separadas em, pelo menos, 1 hora)
2. Envolvimento endocárdico
   Sopro de regurgitação "de novo"
   Ecocardiograma positivo*

Critérios *minor*

1. Alteração cardíaca predisponente ou dependência de drogas por via endovenosa
2. Febre (≥ 38ºC)
3. Fenómeno vascular: embolia, aneurisma micótico, hemorragia conjuntival, lesões de Janeway
4. Fenómeno imunológico: glomerulonefrite, nódulos de Osler, Manchas de Roth, factor reumatóide
5. Hemoculturas positivas mas não preenchendo os critérios *major***; evidência serológica de infecção activa com microorganismos exigentes/não facilmente cultiváveis (ex. *Brucella spp., Coxiella burnetii*) compatíveis com EI
6. Ecocardiograma consistente com EI mas não preenchendo os critérios *major*

* massa oscilante, abcesso, deiscência nova de prótese valvular

** excluídas hemoculturas únicas positivas por Staphylococcus coagulase-negativos ou agentes não compatíveis com EI)

O isolamento do agente microbiano tem um papel fundamental no diagnóstico, na instituição da terapêutica específica e no prognóstico.

As hemoculturas devem ser efectuadas em sangue venoso (maior probabilidade de serem positivas)[2], as colheitas podem ser independentes da temperatura corporal, dado existir bacteriemia persistente, devendo ser efectuadas, idealmente, um mínimo de três, com colheita mínima de 20 ml de sangue; as colheitas não devem ser efectuadas em dispositivos endovenosos, pelo risco de estarem contaminados.

As hemoculturas são negativas em cerca de 2,5-31% dos casos[13-15]. As principais causas de hemoculturas negativas são a antibioterapia prévia (45-70%), a má técnica de colheita, a localização das vegetações associada a bacteriemia baixa (trombos murais, *pace-makers*, próteses valvulares, "coração direito"), a urémia, a endocardite "estéril", os microorganismos com condições especiais de cultura, onde se salientam o grupo HACEK, *Abiotrophia spp., Brucella spp., Bartonella spp., Coxiella burnetti, Rickettsia spp., Chlamydia spp., Tropheryma whipplei, Propionibacterium spp., Neisseria spp., Nocardia spp., Campylobacter spp., Legionella pneumophila*, micobactérias e fungos[6,13,14].

Para além da história epidemiológica, que assume particular relevância nestas situações, o recurso a determinados exames complementares de diagnóstico, nomeadamente métodos imunológicos e técnicas de biologia molecular podem ajudar na identificação do agente responsável pela EI[15].

O diagnóstico de EI é auxiliado pelos critérios de Duke (Quadro III), baseados em aspectos clínicos e em exames complementares de diagnóstico e que têm uma sensibilidade de 76%[14].

O diagnóstico é considerado definitivo na presença de exame anatomo-patológico ou microbiológico das vegetações/abcesso intra-cardíaco compatível[6,16], de 2 critérios *major*, de um critério *major* e três critérios *minor* ou cinco critérios *minor* e é tido como rejeitado na presença de um diagnóstico alternativo firme, resolução da situação em menos de quatro dias de terapêutica com antibióticos ou ausência de evidência patológica de EI na cirurgia ou autópsia, com menos de quatro dias de antibioterapia. O diagnóstico é tido como "possível" se não for "definitivo", nem "rejeitado".

Desde 1997 têm sido realizadas modificações nos critérios de Duke, por forma a aumentar a sensibilidade dos mesmos, particularmente em situações de hemoculturas persistentemente negativas[14]. Foi alterado o critério *major* bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido na comunidade, na ausência de um foco primário, para bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, mesmo se nosocomial e na presença de dispositivo endovenoso removível; foi criado um novo critério *major* que consiste na existência de uma única hemocultura positiva para *Coxiella burnetii* ou serologia positiva para *Coxiella burnetii* (anticorpos IgG fase I > 1:800); foi omitido o critério *minor* ecocardiograma consistente com EI mas não preenchendo os critérios *major*; foi considerada EI possível na presença de um critério *major* e um critério *minor* ou três critérios *minor*[6].

/ Terapêutica

A terapêutica antibiótica empírica deve ser iniciada, idealmente, após três colheitas de sangue separadas, para hemoculturas e, em regra, consiste na associação de dois antibióticos, nomeadamente a vancomicina e a gentamicina. Nos casos de EI de próteses valvulares deve ser associada rifampicina a este esquema (Quadro IV)[2]. Após identificação do agente microbiano adequa-se a terapêutica anteriormente instituída.

QUADRO IV – TERAPÊUTICA EMPÍRICA DA EI DE VÁLVULAS NATIVAS E PRÓTESES VALVULARES[2]

TERAPÊUTICA EMPÍRICA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Válvulas nativas
Vancomicina 15 mg/Kg ev 12/12h (4-6 semanas)
e
Gentamicina 1 mg/Kg ev 8/8h (2 semanas)

Próteses valvulares
Vancomicina 15 mg/Kg ev 12/12h (4-6 semanas)
e
Rifampicina 300-450 mg PO 8/8h (4-6 semanas)
e
Gentamicina 1 mg/Kg ev 8/8h (2 semanas)

Outras medidas terapêuticas para além da antibioterapia merecem consideração. A anticoagulação não demonstrou reduzir os eventos cardio-embólicos na EI, podendo aumentar o risco de hemorragia, nomeadamente do SNC, pelo que é utilizada na EI só se existir indicação para anticoagulação por outro motivo[6]. Nestas situações a anticoagulação oral deve ser, desde o início, substituída por heparina, devido à eventual necessidade de recorrer a terapêutica cirúrgica[6]. Na presença duma complicação hemorrágica ou de um aneurisma micótico deve-se suspender de imediato a anticoagulação.

O papel da anti-agregação ainda não está definido.

/ Complicações

As complicações da EI alcançam nalgumas séries 83% dos doentes[17], sendo mais frequentes em situações de hemoculturas negativas[18].

As complicações cardíacas da EI resultam de extensão do processo local que pode dar origem a diversas situações nomeadamente insuficiência valvular aguda, formação de abcesso miocárdico, miocardite, pericardite e disritmias. De uma forma global estas complicações são mais frequentes na endocardite da válvula aórtica e de próteses valvulares.

As complicações pulmonares, nomeadamente, infiltrados bilaterais, derrame, enfarte, estão geralmente relacionadas com a EI do "coração direito", que surge mais frequentemente nos indivíduos com dependência de drogas por via endovenosa e na presença de dispositivos endovenosos.

As complicações embólicas ocorrem em 22-50% dos casos[6] e são mais frequentes para a vascularização cerebral relativamente à visceral (65% *versus* 35%)[3]. A maioria dos êmbolos para o sistema nervoso central alojam-se na distribuição da artéria cerebral média[6].

Existem vários factores de risco para a embolização, nomeadamente o agente etiológico (aumento do risco até três vezes se o microorganismo for *Enterococcus spp., Staphylococcus aureus*,

Abiotrophia spp., do grupo HACEK ou fungos), o aspecto morfológico/ecocardiográfico da vegetação (tamanho >10-15mm, a mobilidade e o rápido crescimento[2,6,19]), a duração da doença, uma vez que 80% dos casos ocorrem nos primeiros 32 dias de infecção, particularmente nas primeiras duas semanas; o local da infecção parece ser outro factor importante, pois a EI da válvula mitral está associada a maior risco do que a EI da válvula aórtica e, finalmente, após um primeiro episódio de embolização é mais provável que ocorram novos episódios[6].

O conceito de aneurismo micótico, complicação relativamente rara da EI, envolve a embolia séptica de vegetações para o lúmen ou para os *vasa vasorum* arteriais, com disseminação da infecção da íntima para a restante parede do vaso. Os locais privilegiados são as ramificações vasculares, sobretudo no sistema nervoso central (exemplo: polígono de Willis).

Outra das complicações da EI é a insuficiência renal aguda, cujo mecanismo fisiopatológico parece estar associado sobretudo a glomerulonefrite por imunocomplexos, mas também a instabilidade hemodinâmica com hipoperfusão, toxicidade farmacológica, ao pós-operatório, embolização sistémica, enfartes renais e utilização de produto de contraste em exames imagiológicos[2].

/ Cirurgia

A cirurgia é efectuada na fase activa da doença em, pelo menos, 30% dos casos e no seguimento em 17,8-46,2%[2,19,20].

Quer em válvulas nativas quer em próteses valvulares constituem indicações para cirurgia a insuficiência valvular aguda com insuficiência cardíaca (excepto na EI da válvula tricúspide), extensão peri-valvular do processo infeccioso, obstrução valvular, embolização recorrente ou se houver um episódio embólico e vegetações móveis com tamanho superior a 10 mm[2], infecção sistémica/sépsis não controlada e febre persistente após 7-10 dias de antibioterapia adequada. Geralmente também é necessária se infecção por microorganismos com baixa probabilidade de resposta à terapêutica médica (*Pseudomonas aeruginosa, Brucella spp, Enterococcus* resistentes e fungos). Em próteses valvulares são indicações adicionais para cirurgia colocação recente da prótese, disfunção hemodinâmica importante e, segundo alguns autores, quando o agente etiológico é o *Staphylococcus aureus*[3,21].

O melhor tempo para realização da cirurgia é antes de existir instabilidade hemodinâmica e extensão peri-valvular da infecção[3], salientando-se a importância dos ecocardiogramas seriados, na determinação do melhor momento operatório.

A terapêutica da EI da válvula tricúspide, nomeadamente em dependentes de drogas por via endovenosa, é mais conservadora, e a abordagem cirúrgica, de uma forma geral, não está indicada em situação de insuficiência cardíaca aguda, excepto se houver extensão do processo local, ou se persistência da febre após três semanas de antibioterapia[2].

Após um acidente vascular cerebral isquémico, se possível, deve-se protelar 2-3 semanas o acto cirúrgico, período que deve ser estendido a um mês se o acidente vascular cerebral for hemorrágico[2].

Previamente à cirurgia deve ser avaliada a existência de focos embólicos secundários, pelo risco de recidiva do processo infeccioso na prótese valvular, a partir destes focos.

A mortalidade peri-operatória global é de 2-12%[4].

/ Prognóstico

Estão associados a melhor prognóstico idade inferior a 55 anos, EI de válvula nativa e quando o agente etiológico é o *Streptococcus spp*, e a pior prognóstico o sexo masculino, idade superior a 55 anos, febre persistente, apresentação aguda/instabilidade hemodinâmica[4], EI em prótese valvular e quando o agente etiológico é o *Staphylococcus spp.* ou o *Enterococcus spp.*. Apesar das diferenças no prognóstico associadas à idade, a idade avançada não representa contra-indicação cirúrgica.

A sobrevivência global 10 anos após uma EI é de 47-81%[20], com uma mortalidade global de 20 a 25%, mais reduzida na EI da válvula tricúspide (10%)[3].

A mortalidade global varia consoante o agente etiológico: *Streptococcus spp.* 4-16%, *Enterococcus spp.* 15-25%, *Coxiella burnetii* 5-37% *Staphylococcus aureus* 25-47%, , *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* e fungos superior a 50%[3].

A mortalidade precoce está associada, sobretudo, a degradação hemodinâmica e embolias para o SNC, enquanto a mortalidade durante o período de seguimento é geralmente devida a causas cardíacas, nomeadamente, insuficiência cardíaca e morte súbita, sendo maior nos primeiros meses após o episódio de EI.

A recorrência da EI surge em 2,4-10,9% dos casos[20]. Pode ocorrer semanas ou mesmo anos após, nomeadamente, no caso de certas etiologias como *Coxiella burnetti* e *Brucella spp.* Geralmente ocorre nos primeiros dois meses após suspensão antibiótica, sendo mais frequente quando a terapêutica foi exclusivamente médica.

/ Considerações finais

Apesar dos avanços médicos e cirúrgicos a morbilidade e mortalidade da EI não sofreram modificações particulares ao longo da última década.

O aumento da incidência da EI, associado a agentes etiológicos emergentes como *Bartonella spp.*[22], *Rickettsia spp.* e *Tropheryma whipplei* e à resistência aos anti-microbianos, particularmente o aparecimento de multi-resistência no grupo *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente[23] e a resistência de *Enterococcus spp.* à vancomicina e aos aminoglicosídeos[6], podem contribuir para que a EI se torne numa doença emergente. Um dos

indícios é o número crescente de casos de EI nosocomial[24], paralelamente à disponibilidade e avanços na medicina intensiva e nos exames complementares de diagnóstico, com maior introdução de dispositivos endovenosos[1,25].

Tendo em consideração estes aspectos, são fundamentais mais desenvolvimentos na terapêutica, médica e cirúrgica, bem como uma quimioprofilaxia atenta, que permitam acompanhar as consequências da evolução da sociedade e da própria Medicina.

/ Bibliografia

1. Millar BC, Moore JE. Emerging Issues in Infective Endocarditis. Emerg Infect Dis 2004;10(6):1110-1116.

2. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Eur Heart J 2004;25:267-276.

3. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective Endocarditis in Adults. New Engl J Med 2001;345(18):1318-1330.

4. Zbinden R, Seiler C. Infective Endocarditis: Determinants of Long-Term Outcome. Cardiovasc Rev Rep 2003;24(7):375-380.

5. Basilio RC, Loducca FE, Haddad PC. Medical Dental Prophylaxis of Endocarditis. Braz J Infect Dis 2004;8(5):340-347.

6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective Endocarditis Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation 2005 ; 111:e394-e433.

7. Letranchant L, Ruivard M, Dauphinet C, Chanet V, Philippe P. Endocardites non infectieuses: étude rétrospective (6 cas). Rev Med Interne 2005;26:189-195.

8. De Hondt G, Ieven M, Vandermersch C, Colaert J. Destructive endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*: case report and review of the literature. Acta Clin Belg 1997;52:27-30.

9. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Cardiovascular Infections. In: Hartman T, Dudlick M, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. pg. 986.

10. Evangelista A, González-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. Heart. 2004;90:614-617.

11. Roe MT, Abramson MA, Li J, Heinle SK, Kisslo J, Corey GR, et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. Am Heart J 2000;139(6):945-951.

12. Vieira MLC, Ginberg M, Pomerantzeff PMA, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart. 2004;90:1020-1024.

13. Albrich WC, Kraft C, Fisk T, Albrecht H. A mechanic with a bad valve: blood-culture-negative endocarditis. Lancet Infect Dis 2004; 4:777-784.

14. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. Heart 2004;90:611-613.

15. Madershahian N, Strauch JT, Breuer M, Bruhin R, Straube E, Wahlers T. Polimerase Chain Reaction Amplification as a Diagnostic Tool en Culture-Negative Multiple-Valve Endocarditis. Ann Thorac Surg 2005;79: e21-22.

16. Greub G, Lepidi H, Rovery C, Casalta JP, Habib G, Collard F, et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. Am J Med 2005;118:230-238.

17. Castillo JC, Aguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. Heart. 2000;83:525-530.

18. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almería C, Rodrigo JL, Samedi M, et al. Comparison of Outcome in Patients With Culture-Negative Versus Culture-Positive Active Infective Endocarditis. Am J Cardiol 2001;87:1423-1425.

19. Delahayde F, Célard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. Heart. 2004;90:618-620.

20. Mansur AJ, Creusa M, Bó D, Fukushima J, Issa VS, Grinberg M, et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. Am Heart J 2001;141:78-86.

21. El-Ahdab F, Benjamim DK, Wang A, Cabell C, Chu V, Stryjewski ME, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Am J Med 2005;118(3):225-229.

22. Sondermeijer HP, Claas EC, Orendi JM, Tamsma JT. Bartonella quintana prosthetic valve endocarditis detected by blood culture incubation beyond 10 days. Eur J Intern Med 2006;17(6):441-443.

23. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey R, Abrutyn E, Kaechmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteriemia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. New Engl J Med 2006; 355(7):653-665.

24. Moreillon P, Que YA. Infective Endocarditis. Lancet 2004; 363(9403):139-149.

25. Roth B, Guego M, El Mouden M, Mahfoud A, Hadjslimane Z, Berkelmans F, et al. Meningeal febrile syndrome and hemiplegia:the story of a catheter-related infection. Rev Med Interne. 2005;26(4): 327-330.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Co-infecção VIH / VHC

/ **Cristina Valente**
Assistente Hospitalar Graduada em Doenças Infecciosas
Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de Coimbra
Director: Dr. António Vieira

Correspondência:
Cristina Valente
Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de Coimbra
Quinta dos Vales
3041-801 S. Martinho do Bispo
Tel: 239 800155
Fax: 239 800132
e-mail: cristinavalente@chc.min-saude.pt

Patrocínio:
Roche Farmacêutica Química, Lda

/ **Resumo**

Os vírus da hepatite C (VHC) e da imunodeficiência humana (VIH) partilham as mesmas vias de transmissão, o que explica as elevadas taxas de co-infecção por estes dois vírus.

Cerca de um terço dos indivíduos VIH positivos estão infectados pelo VHC, no entanto esta percentagem aumenta para 75% no caso dos Utilizadores de Drogas Endovenosas (UDEV).

Todos os co-infectados VIH/VHC são potenciais candidatos ao tratamento da Hepatite C Crónica (HCC), devido fundamentalmente à rápida progressão da doença hepática. O tratamento da HCC, deve ser iniciado preferencialmente em indivíduos sem terapêutica anti-retroviral ou em caso de doentes sob HAART, após terem sido feitos os ajustes necessários nos esquemas terapêuticos. A Resposta Viral Sustentada (RVS) atinge os 50% com a terapêutica combinada de PEGIFN+Ribavirina. Os efeitos secundários são importantes e a descontinuação terapêutica é frequente. Neste sentido todas as medidas devem ser tomadas no sentido de melhorar o sucesso terapêutico nestes doentes.

Palavras-chave: VHC, VIH, Co-infecção.

/ ***Abstract***

Human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) share similar routes of transmission, by parenteral and sexual exposure, which explains the high number of co-infected individuals.

Around one third of HIV-infected persons suffer from chronic hepatitis C, but this number increases to 75% among intravenous drug addicts.

All co-infected HIV/HCV patients are potential candidates for treatment of chronic hepatitis C (CHC), mainly due to the rapid progression of the liver disease. Treatment of hepatitis C should be considered in antiretroviral naïve co-infected patients with stable HIV infection and in patients already on HAART, after the necessary adjustments on treatment schedules. Recent studies show rates of 50% in SVR with the combination of PEGIFN plus Ribavirin. Discontinuation of therapy is frequent due to several factors and all the measures should be taken to improve the outcome of these patients

Keywords: *HCV, HIV, Co-infection.*

/ Introdução

Cerca de um terço dos indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) estão também co-infectados pelo Vírus da Hepatite C (VHC). No entanto, a Hepatite C Crónica (HCC) afecta mais de 75% dos doentes infectados pelo VIH através da via parentérica, nomeadamente os Utilizadores de Drogas Endovenosas (UDEV)[1]. Enquanto que na era "pré-HAART" o impacto do VHC na mortalidade dos doentes VIH positivos era baixo, actualmente o VHC e as suas complicações hepáticas têm representado uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade nos indivíduos VIH positivos[2,3]. O uso generalizado da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (HAART) condicionou um decréscimo das infecções oportunistas e uma maior sobrevida dos doentes infectados, justificando o aumento relativo da doença hepática relacionada com o vírus das Hepatites B e C.

Vários mecanismos de patogenicidade podem estar envolvidos no aumento do risco das complicações hepáticas associadas ao VHC, tais como: hepatotoxicidade relacionada com fármacos, esteatose, NASH ("non-alcoholic steatosis hepatitis"), álcool ou drogas[4]. Estes factores contribuem para a morbilidade e mortalidade nos co-infectados em cerca de 10-15% dos casos[4].

/ Epidemiologia

A co-infecção VIH/VHC é frequente, visto estes dois vírus partilharem as mesmas vias de transmissão, nomeadamente, parentérica, sexual e vertical.

Apesar das diferenças geográficas, estima-se que na população VIH positiva, haja cerca de 72-95% de VHC positivos nos UDEV; nos que adquiriram a infecção por via sexual a prevalência desta co-infecção varia de 1-12% nos homossexuais e de 9-27% nos heterossexuais.[6]

A distribuição dos genótipos, nesta população, constitui um reflexo da via de transmissão: o Genótipo 1b representa 66% da hepatite C pós-transfusional, enquanto os Genótipos 1a e 3a são mais prevalentes em UDEV[4].

Dos poucos estudos realizados em co-infectados com transaminases normais, verificou-se que só cerca de 7-9% destes indivíduos têm alanina aminotransferase (ALT) normal[6,7], ao contrário do que se verifica na mono-infecção pelo VHC (25%)[6,8]. O mais contrastante é o facto, de que entre os indivíduos co-infectados com ALT normal, 25-40% têm graus de fibrose avançada, prevalência significativamente superior à que se verifica nos infectados pelo VHC isolado (10-30%)[6,9]. Em estudos recentes foi evidenciado a presença de cirrose em 12-14% dos co-infectados com ALT normal[6,7].

Em Portugal, estima-se que as taxas de prevalência da co-infecção VIH/VHC sejam bastante elevadas. Um estudo nacional, realizado em vários centros e abrangendo 1258 doentes, revelou um predomínio de UDEV (85,9%), em indivíduos com uma idade média de 38 anos e predominantemente do sexo masculino (82%)[10]. A distribuição dos genótipos foi a seguinte: G1-54,1%, G3-24,5% e G4-19,3%. O genótipo 4, particularmente 4c/d, é representativo em Portugal, afectando cerca de ¼ dos doentes co-infectados na zona sul do país[10,11].

/ Interacções entre os vírus

1. Influência do VIH sobre o VHC

O VIH modifica a história natural da Hepatite C. Foi já demonstrado que a resposta imune celular frente ao VHC está directamente relacionada com o grau de imunidade do doente[12]. Mais de 80% dos co-infectados têm virémia VHC positiva e os níveis de RNA-VHC são consideravelmente mais elevados (2-8 vezes), comparativamente com os mono-infectados pelo VHC (12). Este facto condiciona uma taxa de recuperação espontânea da Hepatite C aguda muito mais baixa (0-25%), apesar de alguns estudos sugerirem que este aspecto se torna clinicamente relevante em indivíduos com imunodeficiência mais marcada (CD4 < 200 cél)[12,13]. Quer o risco de transmissão materno-fetal (6-20%), quer o de transmissão sexual (0-3%), são significativamente mais elevados na coexistência destes dois vírus[14,15].

Apesar do que foi referido, tem-se verificado uma resolução espontânea do VHC em cerca de 30% dos indivíduos co-infectados[12].

A Hepatite C tem uma evolução mais rápida e agressiva, na presença do VIH[14,16], estimando-se que, cerca de metade dos indivíduos com 40 anos de idade apresente já um grau avançado de fibrose (F3-F4). Após 10 anos de infecção pelo VHC, a incidência de cirrose associada ao VIH é de 14,9% nos co-infectados, *versus* 2,6% nos mono-infectados[16]. Martin-Carbonero e Benhamou também demonstraram que após 25 anos de exposição ao VHC, cerca de metade têm fibrose na histologia hepática[17,18].

Cargas virais elevadas do VIH e acentuada deplecção linfocitária, são factores que aceleram a progressão da fibrose. Pelo contrário, uma supressão viral eficaz, por efeito da HAART, diminui claramente a evolução da fibrose ao longo do tempo[19].

2. Influência do VHC sobre a progressão VIH

Os resultados sobre este assunto são um pouco contraditórios. O estudo "Cohort Swiss", mostrou que os doentes co-infectados apresentavam um maior risco de progressão para SIDA, com maior taxa de mortalidade[20], ao invés de outros, que não comprovaram essas diferenças, mesmo após uma análise multivariada, que incluía o uso de HAART, virémias basais, contagem de CD4, idade, etnia e via de transmissão[21,22].

Apesar das controvérsias, a co-infecção pelo VHC interfere de forma indirecta na evolução da infecção VIH, verificando-se uma maior morbilidade e mortalidade por doença hepática e um aumento do risco de toxicidade hepática dos anti-retrovirais[21,23]. Um estudo recente, demonstrou que em caso de fibrose avançada, a *clearance* de alguns anti-retrovirais da classe dos NNITR

(sobretudo o Efavirenze) pode ficar comprometida, pelo que a monitorização dos níveis séricos de alguns fármacos pode ser necessária, particularmente em indivíduos cirróticos[24].

Um outro aspecto que merece ser salientado é o potencial impacto do VHC na resistência à insulina e no desenvolvimento de hiperglicémia. Apesar dos mecanismos subjacentes a esta associação não terem sido ainda bem clarificados, a presença do VHC, só por si, torna-o num factor negativo acrescido[25,26].

/ Hepatotoxicidade do tratamento anti-retroviral

O mais frequente é a existência de um aumento assintomático das transaminases, estimando-se um risco de hepatotoxicidade de grau 3-4 em 5-10% dos casos[27]). Analisado de outra forma este risco de toxicidade hepática secundário à HAART fica acrescido em 3,7 vezes.

Esta variabilidade de hepatotoxicidade tem a ver com a presença de factores, tais como: o VHB, VHC e fármacos anti-retrovirais, nomeadamente, a Nevirapina e o Ritonavir[6,28].

Só por si, cada componente da HAART pode originar hepatotoxicidade[16]: Os NITR, sobretudo a ZDV, D4T e DdI podem levar a fenómenos de microesteatose com acidose láctica[14]. Estão descritos casos de hepatite fulminante associados a terapêutica com NNITR, particularmente em doentes com doença hepática pré-existente[29,30]. A hepatite associada à terapêutica com IP é descrita com alguma frequência, sobretudo em co-infectados com o VHB ou VHC[31]. O LPV/r e o NFV são os IP aparentemente menos hepatotóxicos[6,28]. A hiperbilirrubinémia frequentemente associada ao ATV e ao IDV, não traduz qualquer dano hepático[32].

O papel da HAART na progressão da doença hepática nos co-infectados continua em debate: se por um lado esta terapêutica é responsável por hepatotoxicidade[16], persiste a controvérsia acerca da possibilidade de alguns fármacos anti-retrovirais, nomeadamente os inibidores da protease, poderem diminuir a severidade e a mortalidade por doença hepática[33,34].

/ Candidatos ao tratamento

As recomendações actuais propõem que todos os indivíduos VIH positivos devam ser rastreados para o VHC. Deve ser feito um teste RNA-VHC quantitativo, para determinar a actividade da infecção. A determinação do genótipo é mandatória, visto que, conjuntamente com a virémia VHC, constituem, os melhores factores predictivos de resposta[35,36].

Tal como nos monoinfectados pelo VHC, qualquer doente co-infectado por estes dois vírus, deve ser considerado um potencial candidato ao tratamento da HCC. Mais do que os factores virais, os factores relacionados com o doente, tais como a motivação, grau de fibrose e contagem de CD4, são os parâmetros mais importantes que determinam quem deve ser tratado[36].

O valor das transaminases, apenas fornece informação sobre a actividade inflamatória, não havendo correlação entre o seu valor e o grau de lesão hepática[35]. Todos os indivíduos com transaminases elevadas devem ser tratados; quanto aos indivíduos com transaminases normais, considerados à partida maus respondedores, e até há pouco tempo excluídos do tratamento, podem adquirir, na mono-infecção, taxas de 40% de RVS no caso do genótipo 1[37].

O tratamento da Hepatite C em indivíduos co-infectados pelo VIH deve ser prioritário e precoce. Por um lado, assiste-se a uma rápida progressão da doença hepática e das suas consequências; conforme já salientado, cerca de 25% dos co-infectados desenvolve cirrose em 15 anos de infecção pelo VHC, *versus* 5% dos indivíduos VIH negativos[17,18,38]. Por outro lado, há uma interacção entre as próprias terapêuticas, que pode limitar e comprometer o sucesso terapêutico. A tolerância à HAART é mais pobre e o risco de hepatotoxicidade é muito mais elevado na presença de uma HCC.

A resposta ao tratamento correlaciona-se com a contagem de células CD4+, possivelmente traduzindo o melhor reflexo da preservação do sistema Imune[39].

O candidato ideal ao tratamento da HCC, é aquele com contagem de CD4+ > 350 cél /mm3, um RNA-VIH < 50 000 cp/ml e sem consumos activos de drogas ilícitas e de álcool. As terapêuticas anti-VHC e HAART não devem iniciar-se simultaneamente. A atitude ideal será tratar a HCC, quando ainda não há necessidade de terapêutica anti-retroviral.

Nos indivíduos com CD4+ > 350 cél/mm3 e com RNA-VIH elevados (> 50 000 - 100 000 cp/ml), existe controvérsia. Se por um lado, a resposta ao tratamento é melhor se o VIH estiver controlado[36], por outro lado existe uma melhor tolerância à terapêutica HAART se o VHC for tratado antes da introdução da HAART[40]. Neste grupo de doentes a decisão deve ser individualizada, tendo em conta vários factores, tais como a probabilidade de resposta, gravidade da doença hepática, etc.

Em indivíduos com CD4+ entre 200-350 cél/mm3, sem HAART e com RNA-VIH baixo, pode considerar tratar-se primeiro o VHC; no caso de virémias VIH elevadas, há que tratar o VIH prioritariamente.

Se CD4+ entre 200-350 cél/mm3, sob HAART e com adequada supressão viral VIH, pode ser instituída terapêutica para a HCC.

Indivíduos com CD4+ < 200 cél/mm3, descompensação hepática (Child-Pugh classe não-A), consumos activos de álcool ou drogas ilícitas e história prévia de doença psiquiátrica grave, não devem ser tratados. Os doentes em programa de Metadona não devem ser excluídos. Factores como o tempo de tratamento com esta terapêutica de substituição, a estabilidade emocional, a motivação do doente, entre outros, devem ser ponderados. Devemos prestar atenção à eventual necessidade de ajuste de doses, em indivíduos sob HAART.

/ Biopsia hepática

A informação obtida através da biopsia hepática (BH) permite avaliar a fibrose, que constitui o melhor factor de prognóstico da

progressão da doença hepática, daí a sua importância antes do início da terapêutica. Durante anos, esta técnica foi a única forma de avaliar o grau de fibrose, para além de permitir identificar outras patologias e dar informação adicional sobre a actividade necroinflamatória e a esteatose[6].

Mais recentemente, outras alternativas não invasivas, tais como, marcadores bioquímicos (Fibro-Test, APRI, etc) ou imagiológicos (FibroScan), fornecem alguma da informação previamente obtida por BH. É possível discriminar entre a ausência de fibrose e fibrose avançada, mas é difícil avaliar graus intermédios. Quando o diagnóstico é claro, como acontece na HCC, através do uso de marcadores virológicos, a necessidade da BH para estadiamento da fibrose ou para decisão terapêutica, torna-se menos importante[41,42].

A melhor resposta ao tratamento *standard* actual, com maior taxa de Resposta Viral Sustentada (RVS) e a rápida progressão da doença hepática na infecção VIH, são factores que permitem tratar, evitando a BH[6,43]. Indivíduos com G2/3 ou G1 com cargas virais baixas (< 500 000-800 000 IU/ml)[6] e com transaminases elevadas podem ser tratados sem histologia hepática; nos restantes casos, a controvérsia mantém-se. No entanto, é importante salientar que a BH não deve ser mandatória para a prescrição do tratamento da HCC. A combinação dos métodos não invasivos permite, na maioria dos casos, avaliar o grau de fibrose[6].

/ Tratamento

A erradicação do VHC é o principal objectivo da terapêutica, no sentido de se conseguir a RVS.

Nos últimos anos, vários estudos foram realizados para averiguar a eficácia e segurança do tratamento da HCC em co-infectados[44-49].

A resposta ao tratamento tem sido inferior à conseguida na mono-infecção (ITT: ACTG-27%, RIBAVIC-27%, APRICOT-40%). No entanto, este último estudo, conseguiu respostas de 64% e 62% nos G2 e G3, respectivamente[48].

Em todos eles, alguns aspectos foram comuns: tempo de tratamento de 12 meses, independentemente do genótipo, bom estado imunológico de muitos dos doentes incluídos e a dose de Ribavirina (RIB) utilizada (800 mg/dia), mais baixa do que a usada na mono-infecção. Também as altas taxas de descontinuação terapêutica se repercutiram na sua eficácia.

As razões apontadas para uma menor resposta na população co-infectada são: taxa de fibrose mais elevada, maior grau de esteatose favorecida pelo álcool e pela própria terapêutica anti-retroviral, níveis mais elevados de RNA-VIH, Genótipo 1, cinética de eliminação VHC mais lenta, recidivas mais frequentes no fim do tratamento[50] e menor tolerância e adesão à terapêutica devido aos efeitos adversos, o que leva a taxas mais elevadas de descontinuação terapêutica[47,51].

Actualmente, conforme vários estudos já demonstraram, a primeira escolha no tratamento da HCC nos co-infectados é a associação PegInterferon alfa (PEG-IFN) e RIB. Uma dose de RIB adequada é crucial para maximizar a resposta à terapêutica[52,53]. Contrariamente ao verificado nos estudos anteriores em que o uso de uma dose fixa de RIB explicou a taxa de RVS mais baixa[44-49], o estudo PRESCO demonstrou uma RVS de 50%, utilizando doses de RIB entre 1000-1200 mg/dia[54]. Comparando este estudo espanhol com um estudo realizado em mono-infectados, as respostas aproximam-se (RVS-50% vs 56%; G1-36% vs 46%; G3-72% vs 76%)[54,55]. Esta dose mais alta de RIB poderá ter como incoveniente a necessidade de redução da mesma, que quando feita durante as primeiras semanas de tratamento, pode afectar a RVS, particularmente em G1/4[56].

Em relação ao aumento da dose de PEG-IFN, o estudo CORAL-1, não revelou benefício com a utilização de PEG-IFN alfa 2a-270 µg/semana, nas primeiras 4 semanas, comparativamente com a dose standard[57].

Em alguns doentes com resposta virológica mais lenta, períodos de tempo mais prolongados permitem uma maior taxa de RVS[36]. A importância da realização do RNA-VHC à 4ª semana, a denominada Resposta Viral Rápida (RVR), permite identificar, nos doentes com G1/4, quais os que poderão ter benefício com terapêuticas mais prolongadas[36].

De acordo com as recomendações de 2007 sobre co-infecção[6], a proposta terapêutica deve basear-se no seguinte algoritmo (Quadro I):

- O PEG-IFN deve ser usado na dose recomendada e a dose de RIB deve ser de 1000 mg/dia se < 75 Kg e de 1200 mg/dia se > 75 Kg;
- Nos casos de G2/3 com RVR, que tenham cargas virais do VHC baixas e boa adesão ao tratamento, um tempo de tratamento de 24 semanas pode ser suficiente;
- Para os restantes indivíduos com G2/3, o tratamento é de 48 semanas;
- Nos G1/4, o tempo de terapêutica é de 48 semanas, excepto para aqueles que não tenham conseguido uma supressão viral completa à 12 semana, denominada Resposta Viral Precoce (RVP), e que por isso devem prolongar o tempo de tratamento até às 72 semanas.

Um RNA do VHC negativo, 6 meses após a suspensão do tratamento, definida como Resposta Viral Sustentada (RVS), correlaciona-se com a clearance do VHC e com a melhoria clínica e histológica na maioria dos doentes[58-60].

Actualmente, a RVS tende a aproximar-se dos mono-infectados, facto provavelmente relacionado com: a dose de Ribavirina ajustada ao peso, a melhor tolerância à terapêutica e a instituição dessa mesma terapêutica mais precocemente, em termos de imunodepressão.

Os doentes com RVS mostraram melhoria histológica nas biopsias de controlo. Mesmo nos doentes Não Respondedores (NR), o tratamento resultou em benefício histológico[47,48]. Estudos mais recentes[61,62] comprovam que esta terapêutica combinada produz uma regressão, ou pelo menos, uma estabilização da fibrose, ao invés, da progressão acelerada nos que não fizeram tratamento. A

reversão da fibrose verificou-se também em indivíduos cirróticos[36]. Parece que um dos mecanismos de acção do IFN, seja uma acção anti-inflamatória intrínseca, que suprime a libertação de citoquinas profibrinogénicas; isto de certa forma pode explicar a melhoria histológica, após a utilização do PEG-IFN, mesmo na ausência de erradicação viral[63].

/ Monitorização da resposta ao tratamento

Em geral, quase todos os doentes que conseguem uma RVS têm uma RVP. A diminuição ≥ 2 log do RNA-VHC à 12ª semana (RVP) é um factor predictivo importante, que identifica quais os indivíduos que beneficiam com a continuação do tratamento.

No caso da co-infecção, os estudos de cinética, sugerem que a eliminação do VHC é mais lenta; no entanto mesmo nestes a RVP é um factor predictivo de RVS[64].

O valor do RNA-VHC e o genótipo são considerados os factores predictivos mais importantes de RVS[47,48,65], quer nos mono, quer nos co-infectados. Há no entanto outras variáveis relacionadas com o hospedeiro, com o vírus e com o esquema terapêutico utilizado.

Actualmente, nos que obtém uma resposta virológica, o melhor factor predictivo positivo de RVS é a negativação do RNA-VHC à 4ª semana (Resposta Viral Rápida), enquanto que a ausência de resposta à 12ª semana traduz o melhor marcador predictivo negativo[45,46,47,48,49,64]. A regra do chamado "2-log stopping rule" aplica-se aos mono e co-infectados[6].

/ Efeitos secundários do tratamento da HCC e seu manuseamento

Os vários efeitos secundários, que levam frequentemente a interrupções terapêuticas e redução das doses, por vezes subóptimas, de um ou dos dois fármacos, podem comprometer seriamente a eficácia do tratamento[49]. Os efeitos adversos devem ser bem conhecidos, quer pelo médico, quer pelo doente, devem ser prevenidos ou tratados, no sentido de evitar reduções ou descontinuações terapêuticas e devem ser tidos em conta nas decisões terapêuticas, de acordo com o perfil do doente[66]. Durante o período de tratamento, os efeitos adversos mais frequentemente descritos nos ensaios clínicos são: sintomas pseudogripais (febre, arrepios, cefaleias, astenia, mialgias, artralgias), descritos em 40-85%; alterações gastrointestinais (náuseas, dor abdominal, diarreia); alterações psiquiátricas, com sintomatologia que varia desde a irritabilidade, alterações da memória e concentração e insónia até quadros depressivos graves; perda de peso; alopécia; impotência; problemas tiroideus; reacção inflamatória do local da injecção e citopenias[55,67]. Em co-infectados, mais de 95% dos doentes tiveram um ou mais destes efeitos adversos[47], versus 75% nos estudos em mono-infectados[55,67].

Nos co-infectados pelo VIH/VHC, uma série de outras alterações podem também verificar-se, nomeadamente: acidose láctica, elevação das enzimas pancreáticas, por vezes assintomática e episódios de descompensação hepática em indivíduos cirróticos[68]. Enquanto que, nos mono-infectados, a descontinuação do tratamento devido a estes efeitos adversos, ocorre em cerca de 15%, nos co-infectados, verifica-se uma taxa de descontinuação muito mais elevada (23-43%)[47-49], podendo a pouca informação do doente ou a inexperiência dos clínicos, ter alguma responsabilidade neste facto. Existem vários factores que estão documentados como sendo potencialmente responsáveis pela descontinuação terapêutica: maior toxicidade hematológica, resultante da própria infecção VIH e da HAART, toxicidade psiquiátrica mais elevada, maior frequência de UDEV, acrescendo ainda, os efeitos secundários de alguns anti-retrovirais (ex: Efavirenze)[69,70].

Os sintomas "flu-like" são controlados com Paracetamol e diminuem progressivamente, tornando-se esporádicos a partir do 3º mês de tratamento.

Entre os vários efeitos neuropsiquiátricos, induzidos pela terapêutica com PEG-IFN, a depressão é certamente um dos efeitos mais comuns. Saliente-se que, muitos destes sintomas resultam de um complexo de situações frequentemente associadas, tais como: a infecção VIH, o abuso de álcool e drogas ilícitas, bem como determinadas condições sociodemográficas[86]. Em geral, estes sintomas estão descritos em cerca de 30% dos doentes[66], enquanto a depressão se identifica em aproximadamente 5-10%, habitualmente durante o segundo ou terceiro mês. Terapêuticas com ansiolíticos ou antidepressivos, tais como o Escitalopran ou Citalopram devem ser usados preferencialmente, visto não causarem interacções com os fármacos anti-retrovirais[68,71]. É muito importante a avaliação psiquiátrica prévia à terapêutica com PEG-IFN e um acompanhamento especializado no decurso do tratamento, particularmente em indivíduos com patologia neuropsiquiátrica anterior. Em mono-infectados, foi já demonstrado, que é possível prever a ocorrência de depressão durante o tratamento, particularmente em indivíduos com problemas prévios[72]. Note-se que estes efeitos adversos, podem manter-se até seis meses após a suspensão do tratamento[66]. A psicose maníaca constitui uma contra-indicação para a utilização desta terapêutica combinada[73].

No caso das alterações laboratoriais, a anemia parece ser uma das causas mais frequentes de descontinuação terapêutica em co-infectados (5-10%); para além do impacto negativo que tem na qualidade de vida do doente, pode condicionar um aumento da morbilidade em doentes com doença coronária[74]. O manuseio da anemia consiste no ajuste da dose de RIB, tendo em conta que a descida da dose, particularmente nas fases iniciais do tratamento, pode ter repercussões negativas na eficácia virológica. A redução da dose deve ser progressiva em casos de Hb < 10 gr/dl ou quando se assiste a uma decida de 2 gr em 4 semanas de tratamento, no caso de doentes com doença coronária; se o valor de hemoglobina descer abaixo dos 8,5 gr/dl, a RIB deve ser interrompida e ser reintroduzida mais tarde, em doses mais baixas[75,76]. O uso semanal da eritropoetina tem mostrado benefícios, com repercussões quer na qualidade de vida, quer na adesão ao tratamento[6,66,77].

O risco de neutropenia é relativamente frequente, até pelo uso concomitante de fármacos mielotóxicos, parecendo ser dose--dependente[68]. O seu impacto clínico é controverso, no entanto, a opinião que prevalece é a de que não se traduz num maior risco de infecção[78]. Sob terapêutica com PEG-IFN, recomenda-se a redução progressiva da dose se neutrófilos < 750/ml e a sua suspensão em casos de neutrófilos < 500 /ml[75,76] No caso da neutropenia, é válida a utilização dos factores de crescimento (G-CSF na dose de 300-480 microgramas /ml/semana), particularmente quando os valores de neutrófilos descem abaixo dos 500/ml e eventualmente entre valores de 500-750 cel/ml[66]. A dose de G-CSF deve ser ajustada de acordo com a resposta hematológica do doente.

A leucopenia associa-se, naturalmente, a uma descida do número absoluto de células CD4+, tratando-se no entanto de uma situação reversível após a suspensão do tratamento[45,46,48,49,51].

Valores de plaquetas inferiores a 50 000 devem levar à redução da dose de PEG-IFN e à sua suspensão se valores < 25 000.

A disfunção da tiróide tem sido descrita durante o tratamento em 5-10% dos casos[66], sendo o hipotiroidismo a alteração mais frequente. A importância da detecção dos anticorpos antitiroideus (antiperoxidase e antitireoglobulina) antes do tratamento é controversa, visto que não é constante a associação entre a presença de anticorpos antiperoxidase pré-tratamento e tiroidite induzida pelo IFN[66]. De qualquer forma salienta-se a importância da realização do doseamento de TSH cada três meses durante o tratamento, ou a sua realização mais frequente em caso de sintomatologia. Enquanto que em alguns casos, a patologia tiroideia resolve com a descontinuação terapêutica, há casos em que estas alterações persistem. Estas manifestações não devem constituir contraindicações para o tratamento da Hepatite C.

A hiperuricémia, provocada pela RIB é frequente, mas raramente sintomática[66].

Outras alterações descritas durante o curso terapêutico, são manifestações dermatológicas, tais como indução ou agravamento da psoríase, líquen plano ou prurido[66].

De forma mais rara já foram descritos: nevrite óptica, neuropatia periférica, infiltrados pulmonares e hemorragia da retina. O surgimento de tuberculose pulmonar durante o período de terapêutica também já foi descrito[79,80].

Finalmente a toxicidade mitocondrial, tão frequente durante a terapêutica com HAART, tem uma etiologia multifactorial, podendo ocorrer um agravamento dos sintomas durante o tratamento com PEG-IFN+RIB. Lactatémias sintomáticas ou não, pancreatite e esteatose, podem assumir uma gravidade importante na população co-infectada[68,81].

Explicações detalhadas sobre todos os pormenores do tratamento, sobre a sua finalidade, efeitos secundários, descrição da evolução da doença e sua resposta ao tratamento, podem claramente melhorar a motivação e adesão à terapêutica.

/ Interacções medicamentosas

As interacções entre a RIB e alguns análogos dos nucleósidos, podem assumir consequências clínicas relevantes.

A RIB pode aumentar as concentrações intracelulares dos metabolitos do DdI e potenciar a sua toxicidade; vários casos de pancreatite e acidose láctica foram descritos[81-83]. No estudo Ribavic, a combinação de DdI+RIB esteve associado a um risco 20x superior de eventos relacionados com toxicidade mitocondrial[47]. Em indivíduos cirróticos a combinação DdI+RIB, originou casos de descompensação hepática grave[84,85]. Por outro lado, a RIB, através da inibição da polimerase gama, leva à deplecção do DNA mitocondrial, originando a chamada toxicidade mitocondrial[81,86].

O D4T, sem DdI, administrado em conjunto com RIB, não parece conferir um maior risco de acidose láctica, mas pode induzir uma grande perda de massa gorda e aparecimento de lipoatrofia[83]. A utilização concomitante de D4T+DdI está contraindicada.

A utilização concomitante de AZT e RIB deve ser vigiada, particularmente nas primeiras 6 semanas de tratamento, devido ao risco de anemia, por hemólise extravascular e sempre que possível deve evitar-se incluir este análogo num esquema terapêutico, quando se perspectiva o tratamento da HCC[6,48,85,87].

/ Retratamento

Apesar de se ter comprovado que a fibrose hepática melhora em 35-43% dos co-infectados que não atingiram uma RVS[46,88], vários autores demonstraram nestes indivíduos um risco de progressão, inclusive para carcinoma hepatocelular[58].

Retratar os NR e os Relapsers é uma opção que deve ser individualizada, baseando-se em: tipo, dose e tolerância ao tratamento inicial; variações do valor de RNA-VHC durante o primeiro tratamento; tipo de lesão hepática[89].

Os doentes que não responderam a tratamentos em que foram utilizadas doses/esquemas subóptimos, poderão beneficiar de um novo esquema terapêutico, nas doses e tempo preconizados[90]. O retratamento permite algum grau de resposta, no entanto os Relapsers parecem beneficiar mais do que os NR[6].

Estudos realizados em co-infectados mostram taxas de RVS de 16-22% após tratamentos com PEG-IFN +RIB[91,92], resultados semelhantes aos encontrados no estudo HALT-C em mono--infectados[93].

Como esta população é muito heterógenea, a atitude terapêutica deve ser individualizada.

/ Novos fármacos

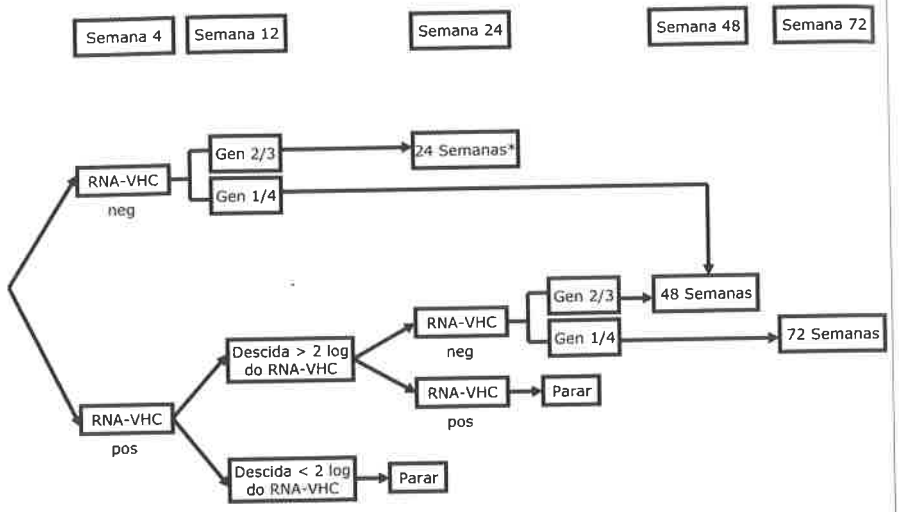
Muitos novos fármacos, de várias classes estão em perspectiva, tais como os inibidores da protease e da polimerase, embora em associação com PEG-IFN e RIB.

/ Conclusões

A prevalência da Hepatite C na infecção VIH é muito elevada. Apesar dos grandes avanços terapêuticos, com taxas de sucesso que se aproximam da mono-infecção, a progressão da doença hepática relacionada com o VHC é rápida e progressiva, pelo deve ser considerada uma prioridade. Sempre que possível deve iniciar-se tratamento para a Hepatite C antes da instituição da terapêutica HAART.

A experiência clínica no manuseio destas terapêuticas é um factor muito importante no sucesso terapêutico destes doentes.

QUADRO I – PROPOSTA DE DURAÇÃO ÓPTIMA DO TRATAMENTO DO VHC EM DOENTES CO-INFECTADOS POR VIH[6]



* Para doentes com carga viral basal baixa e fibrose ligeira.

/ Bibliografia

1- Wasley A, Alter M. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000; 20: 1-6

2- Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia E et al. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2001; 17:1467-1471

3- Monga H, Rodriguez-Barradas MC. HCV infection-related morbidity and mortality among patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2001; 33:240-247

4- Soriano V, Garcia-Samaniego J, Rodriguez-Rosado R et al. Impact of chronic viral liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. Eur J Epidemiol 1999; 15:1-4

5- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44:S6-9

6- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et al. Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. AIDS 2007; 21:1073-1089

7- Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L et al. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase level. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41: 63-67

8- Alberti A, Noventa F, Benvegnu L et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 2002; 137: 961-964

9- Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferases. J Hepatol 2005; 43: 599-605

10- Borges F, Serrão R, Tavares A et al. Epidemiological and clinical features of HCV/HIV co-infected patients in Portugal. Third International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, Paris, Junho, 2007, #31

11- Valente C, Tavares A, Branco T et al. HCV genotype 4 in mono-infected and co-infected HIV patients. Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, Amesterdão, Janeiro, 2006, #12

12- Vogel M, Sauter F, Voigt E et al. The burden of HIV and hepatitis C virus coinfection. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.1-11

13- Thomas D, Astemborski J, Rai R et al. The natural history of HCV infection: host, viral and environmental factors. JAMA 2000; 284:450-456

14- Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. J Hepatol 2006; 44: S28-34

15- Cribier B, Rey D, Schmitt C et al. High hepatitis viremia and impaired antibody response in patients co-infected with HIV. AIDS 1995; 9: 1131-1136

16- Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenteraly-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997; 26: 1-5

17- Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV infected patients with chronic hepatitis C – a European collaborative study. Clin Infect Dis 2004; 38: 128-133

18- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C coinfected patients. Hepatol 1999; 30: 1054-1058

19- Tural C, Fuster D, Tor J et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and HCV coinfected patients. J Viral Hepat 2003; 10: 118-25

20- Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. AIDS 2004; 18: 1169-1177

21- Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. J Hepatol 2006, 44: S25-27

22- Bonacini M, Louie S, Bzowej N. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. AIDS 2004; 18: 2039-2045

23- Soriano V. Coinfección por VIH y VHC. In: Hepatitis Víricas. Juan González-Lahoz, Vicent Soriano,ed. Alcanfora Formación,SL: Roche; 2005.p. 135-143

24- Simarro N, Rodriguez-Novoa S, Barreiro P et al. Extent of fibrosis influences NNITR levels in HIV-HCV coinfected patients. 46th ICCAC, São Francisco, Setembro, 2006, #H-989

25- Howard A, Lo Y, Floris-Moore M et al. Hepatitis C virus infection is associated with insulin resistance among older adults with or at risk of HIV infection. AIDS 2007; 21: 633-641

26- Mehta SH, Moore RD, Thomas DL et al. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. J Acquir Immune Def Syndr 2003; 33:577-584

27- Chung R, Evans S, Yang Y et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. AIDS 2002, 16: 1915-1923

28-Núnez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol 2006, 44: S132-139

29- Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15: 1261-1268

30- Sulkowski M, Thomas D, Mehta S et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatol 2002; 35:182-189

31- Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. J Am Med Assoc 2000; 283: 74-80

32- Pineda J, Palacios R, Rivero A et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1016-1017

33- Benhamou Y, Di Martino V, Bouchet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-co-infected patients : impact of protease inhibitor therapy. Hepatology 2001; 34: 283-287

34- Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus infection. Lancet 2003; 362:1708-1713

35- NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. Gastroenterol 2002, 123: 2082-2099

36- Soriano V, Garcia-Samaniego J, Barreiro P. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p. 29-46

37- Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases levels. Gastroenterol 2004; 127:1724-1732

38- Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfected with HCV and HIV. Clin Infect Dis 2003; 36: 491-498

39- Dieterich D, Opravil M, Sasadeusz J et al. Effect of baseline CD4 % on the efficacy of Peg-IFN alfa 2a plus ribavirin-findings from the APRICOT. 46th ICAAC, São Francisco, Setembro, 2006,# H-1888

40- Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G. Pré-treatment of chronic hepatitis C in patients coinfected with HIV and HCV reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 146-152

41- Andriulli A, Persico M, Lacobellis A et al. Treatment of patients with HCV infection with or without liver biopsy. J Virol Hepat 2004; 11: 536-542

42- Soriano V, Martin-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? AIDS 2003; 17: 751-753

43- Sulkowski M. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfected persons. J Hepatol 2006; 44: S49-55

44- Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M et al. Peg-IFN alfa 2b + ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 1023-1028

45- Moreno L, Quereda C, Moreno A et al. PEG-IFN alfa 2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2004; 18: 67-73

46- Chung R, Andersen J, Volberding P et al. PEG-IFN alfa 2a plus ribavirin versus IFN alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med 2004; 351: 451-459

47- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. PEG-IFN alfa 2b vs. standard IFN alfa 2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. JAMA 2004; 292: 2839-2848

48- Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J e al. PEG-IFN alfa 2a plus ribavirin for chronic HCV infection in HIV-infected patients. N Eng J Med 2004; 351. 438-450

49- Laguno M, Morillas J, Blanco JL et al. PEG-IFN alfa 2b plus ribavirin compared with IFN alfa 2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS 2004; 18: F27-36

50- Soriano V. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2004; 20: 351-353

51- Valente C, Faísca R, Barros MSJ et al. Co-infection HIV/HCV – report of 26 treated patients. 12nd International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Paris, Julho, 2006, #P420

52- Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A et al. High-dose ribavirin in combination with standard dose PEG-IFN for treatment of patients with chronic hepatitis C. Hepatol 2005; 41: 275-279

53- Núnez M, Camino N, Ramos B et al. Impact of ribavirin exposure on early virologic response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Antiv Ther 2005; 10: 657-662

54- Soriano V, Núnez M, Miralles C et al. The PRESCO trial: Role of extended duration of therapy with PEG-IFN plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV/HCV- co-infected patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection. Glasgow-UK, Novembro, 2006, # LB-2

55- Fried M, Shiffman M, Reddy R et al. PEG-IFN alfa 2a plus ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2002; 347: 957-982

56- McHutchison J, Manns M, Patel K et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterol 2002; 123: 1061-1069

57- Sola R, Tural C, Rubio R et al. Lack of benefit of an induction dose of PEG-IFN alfa 2a on early HCV kinetics in HIV/HCV- coinfected patients: results from the CORAL-1 pilot, multicenter study. 45th ICAAC, Washington,DC, Dezembro, 2005, # 416b

58- Soriano V, Maida I, Garcia-Samaniego J et al. Long-term follow-up of HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus treated with interferon-based therapies. Antiv Ther 2004; 9: 987-992

59- Desmond C, Roberts S, Dudley F et al. Sustained virologic response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. J Viral Hepat 2006; 13: 290-296

60- McHutchison J, Shiffman M, Gordon S et al. Sustained virologic response to interferon alpha-2b ± ribavirin therapy at 6 months reliably predicts long-term clearance of HCV at 5 year follow-up. J Hepatol 2006; 44 (S2): 275

61- Rodriguez-Torres M, Rodríguez-Orengo J, Ríos-Bedoya C et al. Effect of hepatitis C virus treatment in fibrosis progression rate and time to cirrhosis in patients co-infected with human immnodeficiency virus: A paired liver biopsy study. J Hepatol 2007; 46: 613-619

62- Soriano V, Labarga P, Ruiz-Sancho A et al. Regression of liver fibrosis in hepatitis C virus/ HIV-co-infected patients after treatment with pegylated interferon plus ribavirin. AIDS 2006; 20(17): 2225-2227

63- Shiffman M, Hofmann C, Contos M et al. A randomised, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C and persistent viremia. Gastroenterol 1999; 117: 1164-1172

64- Soriano V, Nunez M, Camino N et al. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. Antiv Ther 2004; 9: 505-509

65- Soriano V, Sulkowski M, Bergin C et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. AIDS 2002; 16:813-828

66- Pol S. Prevention and management of side effects of HCV therapy in HIV-positive patients. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.47-56

67- Manns M, McHutchison J, Gordon S et al. PEG-IFN alfa 2b plus ribavirin compared with IFN alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001 ; 358 : 958-965

68- Gatti F, Nasta P, Matti A et al. Treating hepatitis C virus in HIV patients: are side effects a real obstacle? AIDS Rev 2007; 9: 16-24

69- Pineda J, Macías J, Mira J. Por què la respuesta de los pacientes con infección por VIH al tratamiento de la hepatitis crónica C es peor? Hepatitis Hoy 2006; 2(1): 24-32

70- Silvestre DL. Approaching treatment for hepatitis C virus infection in substance users. Clin Infect Dis 2005; 41 (S1): S79-82

71- Laguno M, Blanch J, Murillas J et al. Depressive symptoms alter initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. Antiv Ther 2004; 9: 905-909

72- Raison C, Borisov A, Broadwell S et al. Depression during PEG-IFN alpha plus ribavirin: prevalence and prediction. Am J Psychiatry 2005; 66: 41-48

73- Crone C, Gabriel G. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment and IFN-based therapy complications. J Psychiatr Pract 2003; 9: 93-110

74- Dieterich D. treatment of hepatitis C and anemia in HIV-infected patients. J Infect Dis 2002; 185(S2): 128-137

75- Pegasys ® (PEG-IFN α2a). Nutley NJ. Hoffmann-La Roche,Inc, 2002

76- PEG-Intron ® (PEG-IFN α2b).Kenilworth NJ. Schering Corporation 2002

77- Sulkowski M, Dieterich D, Bini E et al. The HIV/HCV coinfection Study Group. Epoetin alpha once weekly improves anemia in HIV/HCV co-infected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 504-506

78- Cooper C, Al-Bedwawi S, Lee C et al. Rate of infectious complications during IFN-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. Clin Infect Dis 2006; 42:1674-1678

79- Vicente L, Almeida H, Valente C et al. Hepatite C e tuberculose. 8ª Semana do Médico Interno do CHC, Coimbra, Novembro, 2002, #P28

80- Faísca R, Valente C, Borges C et al. Tuberculose pulmonar e Diabetes durante o tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina nun doente com hepatite C. Pandemias na Era da Globalização. Aveiro, Maio, 2007, #P18

81- Laguno M, Milinkovic A, Lazzari E et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV co-infected patients. Antiv Ther 2005; 10: 423-429

82- Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV co-infection. Lancet 2001; 357:280-281

83- García-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002; 347: 1287-1288

84- Mauss S, Valenti W, Pamphilis J et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV-HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. AIDS 2004; 18: F21-25

85- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. AIDS 2004; 18:1-12

86- De Mendoza C, Sánchez-Conde M, Timmermans E et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients is more pronounced with chronic hepatitis C and enhanced following treatment with pegylated interferon plus ribavirin. Antiv Ther 2005; 10: 557-561

87- Albert A, Clumeck N, Collins S et al. Short statatement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42; 615-624

88- Lissen E, Clumeck N, Sola R et al. Histological response to peginterferon alfa -2a plus ribavirin in HIV-HCV co-infection: results of APRICOT. AIDS 2006; 20: 2175-2181

89- Benhamou Y. Treatment of chronic Hepatitis C in HIV Coinfected patients. Hepatol Rev 2005; 2: 105-110

90- Ingiliz P, Benhamou Y. Management of nonresponders to HCV therapy in the HIV setting. In: HIV and Viral Hepatitis Coinfection. Vincent Soriano, ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.57-61

91- Myers RP, Benhamou Y, Bochet M et al. PEG-IFN alpha 2b and ribavirin in HIV/HCV co-infected nonresponders and relapsers to IFN-based therapy. AIDS 2004; 18: 75-79

92- Rodriguez-Torres M, Rodríguez-Orengo J, Ríos-Bedoya C et al. Efficacy and safety of PEG-IFN alpha 2a with ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfected patients who failed previous IFN based therapy. J Clin Virol 2007; 38: 32-38

93- Shiffman M, Di Bisceglie A, Lindsay K et al. Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. PEG-IFN alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. Gastroenterol 2004; 126:1015-1023

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Pneumonia a *Legionella pneumophila* e infecção VIH 1

Dois casos clínicos de diagnóstico simultâneo

/ **L. Costa**
Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

/ **O. Cardoso**
/ **P. Rodrigues**
/ **T. Martins**
Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna e Especialista de Doenças Infecciosas

/ **J. Machado**
Chefe de Serviço de Medicina Interna e Assistente Graduado de Doenças Infecciosas

/ **F. Maltez**
Director do Serviço de Doenças Infecciosas

Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Correspondência:
L. Costa
Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral
R. da Beneficiência, nº 8
1069-166 Lisboa
e-mail: luis.sn.duarte.costa@gmail.com

/ Resumo

A pneumonia por *Legionella* é responsável, segundo as estimativas, por 2 a 15% das pneumonias da comunidade que justificam hospitalização; é causada em mais de 90% dos casos pela *Legionella pneumophila*, da qual em 80% pelo serogrupo 1.
As pneumonias bacterianas na infecção VIH têm significativa morbilidade e mortalidade, ocorrendo inversamente associadas às contagens de linfócitos CD4+; aumentam de frequência nos fumadores e duplicam nos toxicodependentes com linfócitos CD4+ <200/mm3.
Apesar de se presumir, à semelhança com outros doentes imunocomprometidos, um risco mais elevado de pneumonia a *Legionella* na infecção VIH, o seu diagnóstico na infecção VIH é pouco frequente.
A este propósito, os autores apresentam 2 casos de pneumonia a *Legionella pneumophila*, coincidentes com o diagnóstico de infecção VIH1. Trata-se de 2 doentes de média idade, sexo masculino, fumadores, com comportamento sexual de risco para infecção VIH, que se apresentaram com quadro clínico e radiológico de pneumonia, curiosamente com alguns aspectos evocativos de *Legionella*, como proeminência de sintomas extrapulmonares (mialgias e diarreia), disfunção hepática, hiponatrémia e falta de resposta aos ß-lactâmicos.
Em ambos os casos o diagnóstico de pneumonia a *Legionella pneumophila* foi estabelecido precocemente pela antigenúria positiva (antigénio do serogrupo 1) e confirmado pela serologia Ig M positiva nas primeiras semanas.
Nos 2 doentes houve completa resolução sob terapêutica com levofloxacina ou macrólido e ambos, que tinham linfócitos CD4+ próximos das 200 cél/mm3 e cargas víricas elevadas, vieram a iniciar terapêutica antiretrovírica com supressão da virémia, subida de linfócitos CD4+ e melhoria do estado geral.
Os 2 casos ilustram a importância da história clínica e epidemiológica na abordagem das pneumonias adquiridas na comunidade, com particular suspeição para a *Legionella pneumophila*, mas também para o diagnóstico precoce da infecção VIH pelo enorme benefício dos doentes em iniciarem terapêutica antiretrovírica.

Palavras-chave: VIH; Pneumonia; *Legionella pneumophila*.

/ *Abstract*

Legionella pneumonia is believed to be responsible for 2 to 15% of community acquired pneumonias that require hospitalization. It is caused, in more than 90% of cases, by Legionella pneumophila, 80% of these belonging to serogroup 1.
Bacterial pneumonias in HIV infection have significant morbidity and mortality rates,

occurring inversely proportional to lymphocyte CD4+ counts; they are more frequent in smokers and duplicate in drug abusers with lymphocyte CD4+ <200 /mm3.
In spite of the assumption that there is a higher risk of Legionella pneumonia in HIV infected patients, similarly to what happens in other immunocompromised patients, a formal diagnosis in these patients is not very common.
On this topic, the authors present 2 clinical cases of Legionella pneumonia that coincide with the diagnosis of HIV 1 infection. The patients are two middle-aged men, smokers, with high-risk sexual behavior for HIV infection, that presented with clinical and radiological features of pneumonia; curiously some of these aspects were evocative of Legionella infection such as clear evidence of extra-pulmonary symptoms (myalgias and diarrhea), liver dysfunction, hyponatremia and lack of response to beta-lactams.
In both cases the Legionella pneumophila pneumonia diagnosis was established early in the clinical course by the positive urine antigen test (serogroup 1 antigen) and confirmed by positive Ig M serology in the first weeks.
There was also a complete clinical resolution with levofloxacin or macrolide and both patients, who had lymphocyte CD4+ counts near 200 cells/mm3 and high viral load, initiated antiretroviral therapy with suppression of viremia, increase in lymphocyte CD4+ count and improvement of the general condition.
This article illustrates and emphasizes the importance of a careful clinical and epidemiological history in the approach of community acquired pneumonias (in these two cases with a high suspicion for Legionella), but also the extreme benefits that an early diagnosis and initiation of antiretroviral therapy can bring.

Keywords: *HIV; Pneumonia; Legionella pneumophila.*

/ Introdução

A doença dos Legionários (DL) é em 90% dos casos causada pela *Legionella pneumophila* e dentro desta em cerca de 80% devida ao serogrupo 1; é transmitida por inalação de aerossóis infectados ou microaspiração de água contaminada, constituindo a água aquecida (25-40º) o maior reservatório da bactéria. Apesar de muitas vezes subdiagnosticada, estima-se que a *Legionella pneumophila* ocorra entre 2 a 15% das pneumonias adquiridas da comunidade que requerem hospitalização.[1]

A maioria dos casos de DL publicados são apresentações esporádicas, não relacionadas com surtos epidémicos reconhecidos. A *Legionella* é um patogénio oportunista, com variação sazonal (mais nos meses de verão), estando os doentes com marcada imunosupressão em risco aumentado.

Os factores de risco do hospedeiro que se têm associado à DL, para além dos resultantes da exposição ambiental, são o sexo masculino, tabagismo, diabetes, neoplasias, particularmente do pulmão e hematológicas, a insuficiência renal crónica terminal, a insuficiência respiratória ou cardíaca crónicas, doentes sob imunosupressão em especial sob corticoterapia ou transplantados.[1,2]

Apesar de referido nalguns estudos um risco previsivelmente mais elevado de *Legionella* nos doentes com infecção VIH, a magnitude deste risco não está estimada, sendo incomum o diagnóstico de pneumonia por *Legionella* em doentes com infecção VIH, com números na literatura relativamente escassos.[3,4,5] Por este motivo, apresentamos 2 casos clínicos de diagnóstico simultâneo de pneumonia a *Legionella pneumophila* e infecção VIH 1.

Caso clínico 1

Homem de 40 anos de idade, raça caucasiana, com hábitos tabágicos superiores a 60 UMA, recorre ao serviço de urgência por quadro com 3 semanas de evolução de febre elevada (39-40ºC) com calafrios, tosse com expectoração mucopurulenta associando-se anorexia e perda ponderal de 4Kg e, desde a véspera, cefaleias e diarreia aquosa. Da história epidemiológica salienta-se trabalho predominantemente nocturno em estabelecimento de panificação com exposição frequente a sistemas de ar condicionado; referia também relações homossexuais desprotegidas.

No exame objectivo salienta-se:

- Doente vigil, orientado e colaborante; Bom estado geral e de nutrição;
- Frequência respiratória de 22 ciclos por minuto; Temperatura axilar de 39,3ºC;

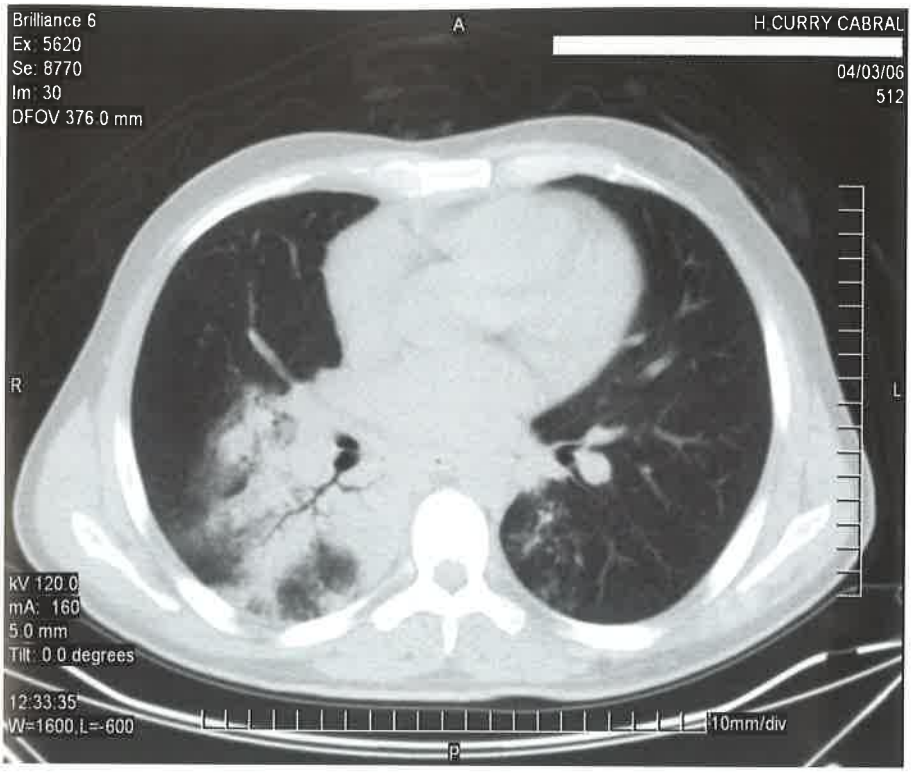


Figura 1 – TAC torácica: condensação com broncograma aéreo ocupando primordialmente o lobo inferior direito.

Pressão arterial de 128/74 mmHg; Frequência cardíaca de 118 bpm.

- Mucosas coradas mas desidratadas; Herpes labial;
- Auscultação pulmonar com fervores subcrepitantes audíveis nos 2/3 inferiores do hemitorax direito;
- Abdómen mole e depressível, hepatomegalia homogénea com 4 cm abaixo do rebordo costal.
- *Exames complementares de diagnóstico (à entrada):*
- Leucócitos 10.000/µl com 94% neutrófilos; Proteína C-reactiva superior a 27 mg/dL;
- Plaquetas 111.000/µl;
- LDH 1419 U/dL; TGO 219 U/l e TGP 94 U/l;
- Na^+ 123 mEq/l e Fósforo 1,9 mEq/l;
- Gasimetria arterial: hipoxemia com pO_2 67 mmHg;
- Radiografia de tórax PA revela infiltrado heterogéneo nos 2/3 inferiores á direita.

Durante o internamento, sob antibioterapia empírica com ceftriaxone e claritromicina, realizou restantes exames complementares dos quais se salienta:

- A TAC torácica revelou condensação alveolar com broncograma aéreo em topografia do segmento posterior do lobo superior direito e lobo inferior direito, discretos nódulos centrilobulares nos segmentos postero-inferiores e apical do lobo inferior esquerdo; sem lesões cavitadas (Figura 1);
- Ecocardiograma trans-torácico sem vegetações ou outras alterações;
- Três hemoculturas negativas;
- Exame bacteriológico da expectoração com pesquisa de BAAR (4 amostras) negativo;
- Anticorpo anti-*Mycoplasma pneumoniae* Ig G e Ig M negativos;
- Anticorpo anti-*Chlamydia pneumoniae* Ig G e Ig M negativos;
- Antigénio urinário de *Legionella* positivo;
- Anticorpo anti-*Legionella* Ig G negativo e Ig M positivo;
- Anticorpo anti-VIH 1 e 2 positivo (ELISA); Western-blot positivo para VIH 1 e indeterminado para VIH 2;
- Populações linfocitárias com CD4+ 278/mm^3;
- Carga viral VIH de 193234 cópias/mL (b DNA).

Ao 4º dia de internamento, com a identificação do antigénio da *Legionella* na urina, foi alterada antibioterapia para levofloxacina 500 mg, cada 12 horas, com franca melhoria clínica, laboratorial e radiológica.

Teve alta ao 12º dia de internamento, com levofloxacina para completar 21 dias de terapêutica e referenciado á consulta de Infecciologia. Do seguimento em ambulatório destaca-se resolução clínica e radiológica completa.

Caso clínico 2

Homem de 47 anos de idade, funcionário público, raça caucasiana, com hábitos tabágicos de 32 UMA, recorre ao serviço de urgência por quadro com 10 dias de evolução de febre elevada (39ºC), calafrios e sudorese acompanhados de tosse seca, mialgias e cefaleias, sem melhoria com amoxacilina+ácido clavulânico desde há 3 dias. Da história epidemiológica salienta-se estadia recente em hotel de capital europeia; referia relações homossexuais desprotegidas.

No exame objectivo à entrada salienta-se:

- Doente vigil, orientado e colaborante; Bom estado geral e de nutrição;
- Dispneico com frequência respiratória de 25 ciclos por minuto; Temperatura axilar de 38,0ºC; Pressão arterial de 130/80 mmHg; Frequência cardíaca de 110 bpm;
- Mucosas coradas e hidratadas;
- Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular diminuído na base pulmonar direita e com fervores crepitantes em todo o hemitorax homolateral;
- Abdómen mole e depressível, sem organomegalias.
- *Exames complementares de diagnóstico (à entrada):*

- Leucócitos 15.000 µl com 86% neutrófilos; PCR 24 mg/dL;
- LDH 1519 U/dL; TGO 206 U/l e TGP 80 U/l;
- Na^+ 131 mEq/l;
- Gasimetria arterial: hipoxemia grave com pO_2 35 mmHg;
- Radiografia de tórax PA revela infiltrado heterogéneo nos 2/3 inferiores bilateralmente (Figura 2).

Nas primeiras 48 horas verifica-se agravamento clínico, com persistência de hipoxémia grave em oxigenioterapia de alto débito, determinando internamento na unidade de cuidados intensivos (UCI) onde foi entubado, iniciado suporte ventilatório e antibioterapia empírica com ceftriaxone e claritromicina. A ventilação mecânica foi inicialmente agressiva em termos de necessidade de FiO_2 e PEEP elevadas mas, progressivamente, assistiu-se ao desmame ventilatório com melhoria clínica e radiológica, completando 8 dias de ventilação. Ainda na UCI efectuou restantes exames complementares dos quais se salienta:

- TAC torácica revelou padrão difuso em vidro despolido, não se identificando condensações sistematizadas ou imagens nodulares;
- Broncofibroscopia negativa e pesquisa de oocistos de *Pneumocystis jiroveci* negativa no lavado bronco-alveolar;
- Ecocardiograma trans-torácico sem vegetações ou outras alterações;
- Cinco hemoculturas negativas;
- Exame bacteriológico da expectoração com pesquisa de BAAR (4 amostras) negativo;
- Anticorpo anti-*Mycoplasma pneumoniae* Ig G e Ig M negativos;
- Anticorpo anti-*Chlamydia pneumoniae* Ig G e Ig M negativos;
- Antigénio urinário de *Legionella* positivo;
- Anticorpo anti-*Legionella* Ig G e Ig M positivos;
- Anticorpo anti-VIH 1 e 2 positivo (ELISA); Western-blot positivo para VIH 1 e indeterminado para VIH 2;
- Carga viral VIH de 70267 cópias/mL (b DNA);
- Populações linfocitárias com CD4+ 198/mm^3;

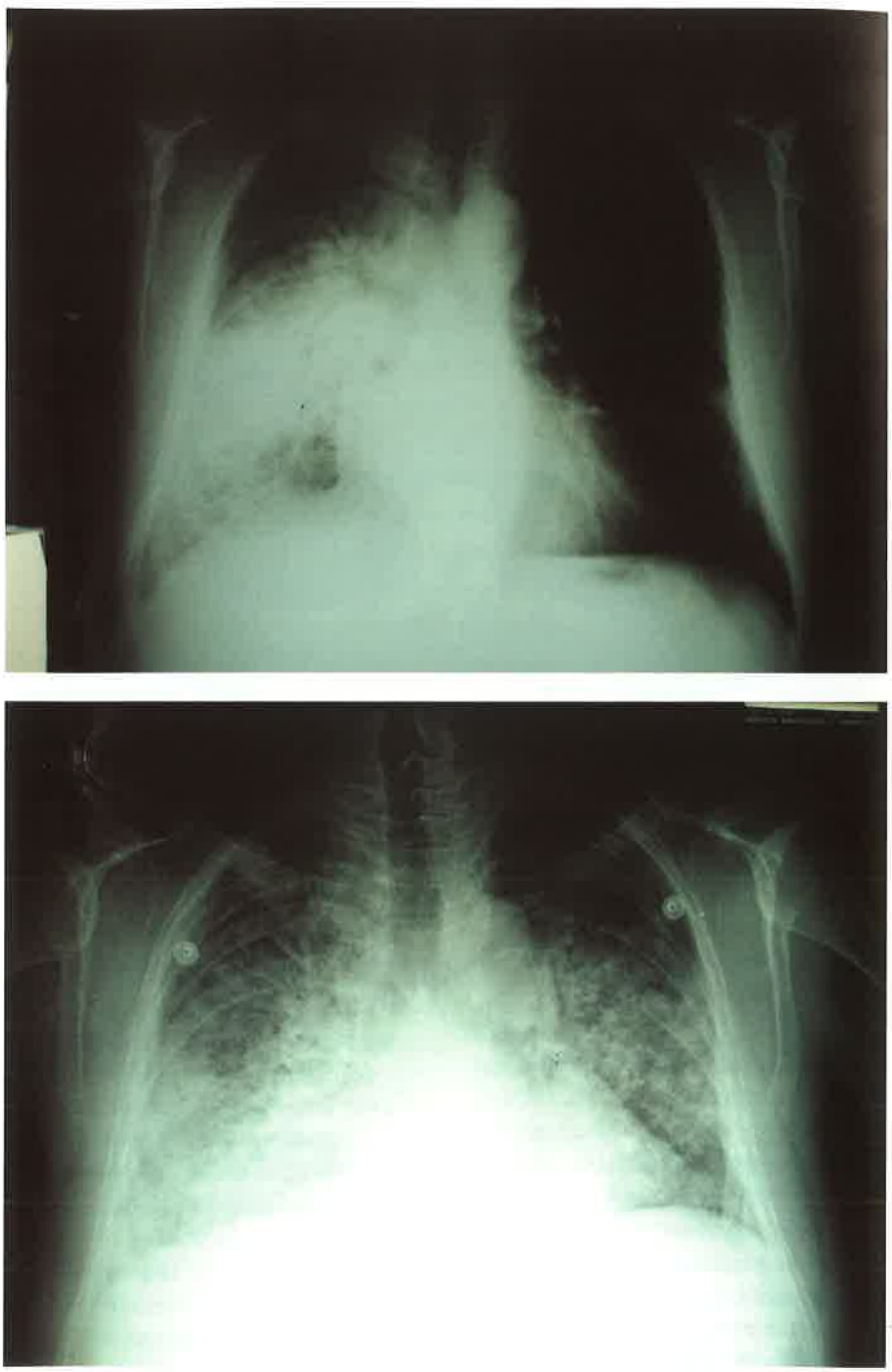


Figura 2a e 2b – Radiografia Tórax PA: Condensação heterogénea á direita (á entrada) e bilateral, 48 horas depois, na Unidade de Cuidados Intensivos.

Ao 10º dia de internamento é transferido para a enfermaria de Infecciologia onde completa 21 dias de antibioterapia com ceftriaxone e claritromicina com resolução do quadro de pneumonia e normalização das referidas alterações analíticas.

Teve alta referenciado á consulta de Infecciologia onde veio a iniciar terapêutica antiretroviral com supressão virulógica e subida dos linfócitos CD4+.

/ Discussão e Conclusão

As pneumonias bacterianas da comunidade são mais comuns nos doentes com infecção VIH e o seu risco aumenta à medida que os CD4 diminuem, particularmente em doentes com toxicodependência endovenosa e fumadores. Os microorganismos envolvidos com regularidade são o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae*.

Sendo igualmente expectável um risco aumentado de pneumonia por *Legionella* nos doentes VIH/Sida, esta associação não tem sido claramente demonstrada. Apesar da sua prevalência noutros doentes imunocomprometidos, a *Legionella* é poucas vezes identificada nos doentes VIH positivos; a baixa especificidade das alterações clínico-laboratoriais da pneumonia a *Legionella*, o tratamento empírico generalizado de 1ª linha das pneumonias da comunidade com macrólidos e ainda a possível protecção resultante da profilaxia da pneumocistose com co-trimoxazol, são aspectos que podem possivelmente explicar o diagnóstico infrequente da pneumonia por *Legionella* nos doentes VIH positivos.

A pneumonia a *Legionella* quando ocorre na infecção VIH é, de uma forma geral, em fase avançada de imunodeficiência, pode coexistir com outros patogénios e pode cavitar (*Legionella micdadei*).

Nos dois casos apresentados, a pneumonia a *Legionella pneumophila* foi coincidente com o diagnóstico da infecção VIH 1; ambos os doentes tinham epidemiologia de risco para a infecção VIH, presumivelmente adquirida há mais tempo e tinham risco de exposição ambiental recente a *Legionella*.

Nas 2 apresentações clínicas é possível detectar algumas das características distintivas da pneumonia a *Legionella*: relativa escassez de sintomas respiratórios, alteração das provas de função hepática e hiponatrémia nos 2 casos, diarreia e hipofosfatémia (1º caso), tosse não produtiva, mialgias e ainda a ausência de resposta aos ß-lactâmicos e progressão para insuficiência respiratória no 2º caso. A dissociação esfigmotérmica, a confusão e o atingimento renal, igualmente descritas, não estavam presentes. Este complexo de sinais e sintomas não é específico nem suficientemente frequente para diferenciar a pneumonia a *Legionella* de outras causas comuns de pneumonia da comunidade, mas em conjunto com história de exposição ambiental deve fazer evocar o seu diagnóstico.

Em ambos os casos o diagnóstico de *Legionella pneumophila* foi estabelecido pela positividade do antigénio do serogrupo 1 (Lp1) na urina e reforçado pela serologia (Ig M) positiva, nas primeiras semanas. Aliás o Lp1 na urina revolucionou o diagnóstico da pneumonia por *Legionella pneumophila* uma vez que tem uma sensibilidade de 70 a 80% para a doença provocada pelo serogrupo 1 (maioria dos isolados clínicos) e uma especificidade de 99%. Ao mesmo tempo, é um teste rápido, barato e de fácil execução, detectável 3 dias após os sintomas, não sofre alterações com antibioterapia prévia, associa-se com maior gravidade e pode persistir por várias semanas.

A evolução radiológica no 2º caso fez admitir a co-infecção por *Pneumocystis jiroveci*, mas o estudo do lavado bronco-alveolar foi negativo e a pneumonia teve resolução completa sob terapêutica com macrólido, sem recurso ao co-trimoxazol.

Os dois doentes tinham valores de linfócitos CD4+ próximos ou acima de 200 cél/mm3, o que também pode ter contribuído para a boa evolução verificada, uma vez que na infecção por *Legionella* a resposta celular T helper 1 e respectivas citoquinas são essenciais para a *clearance* do microorganismo. [5]

Os dois doentes foram tratados desde o início com terapêutica combinada (ß-lactâmico + macrólido), passando o primeiro a monoterapia com levofloxacina após resultado positivo do Lp1 na urina e o segundo manteve claritromicina, em ambos os casos durante 21 dias.

Destaca-se, por último, a importância da história clínica e epidemiológica na abordagem sistemática das pneumonias da comunidade, com particular suspeição para a *Legionella pneumophila* e para o risco de infecção VIH subjacente.

/ Bibliografia

1. Gerald L Mandell, John E Bennett, Raphael Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Edition. New York: Elsevier; 2005.

2. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. N Engl J M 1997;337(10):682-7.

3. Stroup J, Hendrickson S, Neil M. *Legionella* Pneumonia and HIV infection: a case report. AIDS Read 2004;14(5):267-71.

4. Franzin L, Dal Conte I, Cabodi D, Sinicco A. Culture proven *Legionella pneumophila* in a HIV-infected patient: case report and review. J Infect 2002;45(3):199-201.

5. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' Disease -Risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994;154:2417-22.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 2º Congresso Nacional de Virologia
Porto, 21 e 22 de Setembro de 2007
Organizado pela Sociedade Portuguesa de Virologia
Contacto: Judite Cruz
secretariado@spv.pt
www.spv.pt

/ X Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia
Porto, 17 a 19 de Outubro de 2007
Organização do Serviço de doenças Infecciosas do Hospital Joaquim Urbano

/ 2º Simposium de Hepatologia
Porto, 20 de Outrubro de 2007
Organização das consultas de Hepatologia dos Hospitais de S. João S. António e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Secretariado: Eurocongressos
Telef. 213244883
meet@eurocongressos.pt

/ Curso pós-graduado sobre Tuberculose e Infecção VIH/SIDA
Lisboa, 22 a 26 de Outubro de 2007
Organização do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. Maria

/ Curso de Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes (2007-2009).
Lisboa, 2007 a 2009
Organização do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. Maria e da Faculdade de Medicina de Lisboa

/ 2º Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas
Lisboa, 8/10/2007 a 21/1/2008
Coordenação dos Serviços de Doenças Infecciosas dos Hospitais de S. Maria e Curry Cabral
Secretariado: GlaxoSmithKline
Telef. 214129727

/ 6ªs Jornadas de Actualização em Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral
Lisboa, 31 de Janeiro e 1 de Fevereiro de 2008
Secretariado: Meck Sharp & Dohme
Telef: 214465728

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC™)
September 17, 2007 – September 20, 2007
Chicago, UNITED STATES
Contact: Meeting Organiser
E-Mail: icaac@asmusa.org

/ IV Congresso da Sociedade Europeia de Doenças Emergentes
30 de Setembro a 3 de Outubro de 2006
Lisboa, PORTUGAL
Eurocongressos (Karine Van de Woestijne: 917 841 226 ou 213 244 883)
Telefone: 213 244 883
meet@eurocongressos.pt
Web-site: www.eurocongressos.pt

/ 2007 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Annual Meeting
October 04, 2007 – October 07, 2007
San Diego, UNITED STATES
Contact: Infectious Diseases Society of America
Phone: 703-299-0200 / Fax: 703-299-0204
E-Mail: info@idsociety.org

/ 5th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases
November 15-18, 2007
Bangkok, Thailand
www.kenes.com/wspid

/ The 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008)
Chicago, USA
Phone: 703-535-6862
Fax: 703-535-6899
e-mail: info@retroconference.org

/ 18th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID)
April 19, 2008 – April 22, 2008
Barcelona (España)
Contact: ESCMID Executive Office, Clarastrasse 57, PO Box, CH-4005 Basel, SWITZERLAND
Phone: 41-616-867-799 / Fax: 41-616-867-798
E-Mail: info@escmid.org

/ 13th International Congress on Infectious Diseases
June 19 – June 22, 2008
Kuala Lumpur, MALASYA
Contact: International Society for Infectious Diseases
1330 Beacon Street, Suite 228, Brookline MA 02446 · USA
Phone: (617) 277-0551 / Fax: (617) 278-9113
E-mail: info@isid.org

/ The XVII International AIDS Conference
August 03, 2008 - August 08, 2008
City: Mexico City
Country: Mexico
Contact: General Info
Phone: 41-227-100-800
E-Mail: info@aids2008.org

/ 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
May 16, 2009 – May 19, 2009
Helsinki, FINLAND
Contact: ESCMID Executive Office, Clarastrasse 57, PO Box, CH-4005 Basel, Switzerland
Phone: 41-616-867-799 / Fax: 41-616-867-798
E-Mail: info@escmid.org

/ 11th Conference of the International Society of Travel Medicine
May 24 – May 28, 2009
Budapest, HUNGARY
Contact: International Society of Travel Medicine
PO Box 871089
Stone Mountain, Georgia 30087-0028, USA
Phone: +1-770-736-7060
Fax: +1-770-736-6732
E-mail: istm@istm.org

/ 26th International Congress of Chemotherapy and Infectious Diseases
June 18, June 21, 2009
Toronto, Canada
icc2009@congresscan.com
www.icc-09.com

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

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

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.
Os originais deverão ser enviados para a morada acima referenciada, dirigidas ao Conselho Redactorial da **RPDI**.
Os Artigos Originais submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.
Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os originais, escritos em português ou em inglês, devem ser enviados em suporte informático, acompanhados de duas cópias impressas.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor, sempre que possível, remeter-nos as mesmas em papel fotográfico ou slide para posterior digitalização e tratamento.

Modificações e Revisões

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.
No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.
O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Artigos Originais

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores – A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como Autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios – Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência – Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

5. Legendas

Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Fotografias

Todas as fotografias deverão ser enviadas em papel ou slide ou digitalizadas em alta resolução (não enviar fotografias em suporte informático digitalizadas em baixa resolução).

7. Quadros e Gráficos

Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografadas a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).