VOLUME 4 03/ RPDI

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

Setembro > Dezembro 2008 ISSN 1646-3633

Investigação do perfil genotípico de estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* por PFGE e o seu possível envolvimento no primeiro surto do Hospital Pedro Hispano

/91

/97 Crónicas de São Tomé e Príncipe – Situação actual do VIH e da tuberculose

/103 Meningite Bacteriana: Casuística de um Hospital Central: 1994-2007

/109 Osteomielites – Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra: 2000-2007

/115 Infecção neonatal por adenovírus. A propósito de dois casos

/119 Nefropatia na infecção VIH – um caso clínico

/123 Polineuropatia desmielinizante inflamatória como primeira manifestação de infecção VIH-1



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

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 4, N.º 3, Setembro > Dezembro de 2008 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

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

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Menta Design

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde - SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa e página 88 - ©iStockphoto.com/ Gary Martin
página 100 - ©iStockphoto.com/ Henrik Jonsson
página 101 - ©iStockphoto.com/ David Marchal
página 113 - ©iStockphoto.com/ Sebastian Kaulitzki
página 117 - ©iStockphoto.com/ 1joe
página 120 - ©iStockphoto.com/ Aaliya Landholt
página 125 - ©iStockphoto.com/ Christian Anthony

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

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

/ ISSN 1646-3633

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

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

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Dr. Kamal Mansinho
Vice-Presidente - Prof. Doutora Teresa Marques
Secretário - Dr. Fernando Maltez
Tesoureiro - Dr. Fernando Borges
Vogal - Prof. Doutor Francisco Antunes

/ Assembleia-Geral
Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Vice-Presidente - Dra. Helena Coelho
Secretário - Dra. Valquíria Alves

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Vice-Presidente - Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vogal - Dra. Maria da Graça Carvalho Ribeiro

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo

/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Dr. Fernando Maltez
Prof. Doutor Francisco Antunes
Dr. Germano do Carmo
Prof. Dra. Helena Ramos
Prof. Doutor Henrique Lecour
Prof. Dr. Kamal Mansinho
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Prof. Doutora Teresa Marques

/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Prof. Doutor Armindo Filipe (Lisboa)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor Cerqueira Magro (Porto)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Dr. J. Mello Vieira (Lisboa)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional
Prof. Dr. André Villela Lomar (Brasil)
Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

03/RPDI
Setembro > Dezembro de 2008 / Vol. 4 > N.º 3



EDITORIAL / *EDITORIAL*

89 "*Primum non nocere*"
/ Dra. Filomena Coelho

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

91 Investigação do perfil genotípico de estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* por PFGE e o seu possível envolvimento no primeiro surto do Hospital Pedro Hispano
/ Cavaleiro L.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

97 Crónicas de São Tomé e Príncipe – Situação actual do VIH e da tuberculose
/ Orlando Marques / M.ª Tomé Palmer / M.ª Quaresma Gomes / Alzira do Rosário / Herodes Rompão / Vítor Duque / J. Saraiva da Cunha / A. Meliço Silvestre

103 Meningite Bacteriana: Casuística de um Hospital Central: 1994-2007
/ A. Dias / H. Rios / F. Rodrigues / L. Lemos / A. F. Alves / M. Félix / M. H. Estêvão

109 Osteomielites – Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra: 2000-2007
/ Ana Isabel Cordeiro / Paulo Coelho / Gabriel Matos / Fernanda Rodrigues

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

115 Infecção neonatal por adenovírus. A propósito de dois casos
/ Marta Grilo / Gustavo Rocha / Susana Nunes / Maria Beatriz Guedes / Hercília Guimarães

119 Nefropatia na infecção VIH – um caso clínico
/ A. Mingo / A. P. Fidalgo / S. Sampaio / L. Almeida / A. P. Proença / I. Mendonça

123 Polineuropatia desmielinizante inflamatória como primeira manifestação de infecção VIH-1
/ A. Speidel / M. Shamasna / P. Velho / R. Coelho / F. Oliveira / M. J. Faria / M. S. J. Barros

128 Agenda / *Notebook*
129 Fórum
130 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*

"Primum non nocere"



/ Dra. Filomena Coelho
Infecciologista, Presidente da Comissão de Higiene e Epidemiologia Infecciosa dos HUC, EPE.

As Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS) constituem, há décadas, um tema sensível e de interesse crescente. A emergência de infecções graves, como a Síndrome Respiratória Aguda (SARS), e a reemergência de outras patologias infecciosas a que se associa uma população cada vez mais susceptível, vieram realçar a sua importância. De facto, estas infecções tornaram-se o evento adverso mais comum dos doentes hospitalizados.

Em 2003 foi feito, a nível nacional, um inquérito de prevalência, em que participaram 67 hospitais num total de 16 373 doentes, obtendo-se uma taxa de prevalência de 9.92%. É difícil quantificar os custos sociais traduzidos em morbilidade e mortalidade mas que sabemos serem elevados, nomeadamente, se tivermos em linha de conta que grande parte destas infecções tem na sua génese microrganismos multirresistentes. Também não dispomos de avaliação dos custos económicos mas que serão, em analogia com os custos calculados no nosso hospital, de muitos milhares de euros.

Considera-se que 5 a 10% das IACS podem surgir em surtos, não sendo suficiente na maioria das investigações epidemiológicas a identificação da bactéria e da respectiva espécie. A investigação genotípica permite detectar os surtos provocados por um clone, conhecer as características de transmissão – papel do ambiente e dos profissionais de saúde e ainda identificar clones emergentes e traçar a evolução da relação doente/clone ao longo do tempo. O trabalho de Luísa Cavaleiro, publicado neste número da revista, exemplifica-o de forma clara.

O artigo de Marta Grilo e colaboradores, do Serviço de Neonatologia do Hospital de S. João EPE, ao apresentar dois casos infecção neonatal por adenovírus, vem chamar a atenção para as etiologias virais das IACS, muitas vezes subestimadas, e da importância das medidas de controlo aplicadas.

O controlo das IACS, entendido como o conjunto de normas, procedimentos e actividades que visam prevenir ou minimizar o risco de transmissão dos agentes infecciosos, deve ser considerado como uma actividade prioritária nas instituições de saúde. Apesar do investimento feito na formação de todas as classes profissionais continua a ser insuficiente a adesão dos profissionais à higiene das mãos utilizando soluções anti-sépticas de base alcoólica (SABA). A higiene das mãos é considerada o gesto mais simples e mais importante, podendo só por si diminuir as taxas de infecção. É, desde 2005, parte integrante da campanha desenvolvida, a nível mundial pela Organização Mundial de Saúde e denominada "Clean Care is Safer Care".

Cada unidade de saúde tem uma realidade e especificidade próprias, contudo, tem sempre em comum a necessidade de alteração dos comportamentos o que constitui um enorme obstáculo à redução das taxas de infecção.

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE a utilização de SABA nas unidades clínicas era residual até ao ano transacto, limitando-se às situações em que estavam presentes gérmenes multirresistentes. A comissão de controlo de infecção, denominada Comissão de Higiene

e Epidemiologia Infecciosa, ciente da importância deste procedimento, base de qualquer programa que vise diminuir as taxas de infecção, delineou uma estratégia de fomento e de boa utilização do produto. Estabeleceu-se uma campanha "porta a porta". Percorreram-se todos os serviços do hospital: reuniões de serviço para os médicos e passagens de turno para os enfermeiros e os auxiliares de acção médica. Fez-se a abordagem científica que sustenta a utilização das soluções de base alcoólica e foram dadas indicações de boa utilização, de forma a diminuir o risco de eventuais reacções cutâneas.

Complementou-se a actividade anterior com formação formal e conteúdos mais abrangentes na área da prevenção das IACS, direccionados aos diferentes grupos profissionais, recuperando-se a lição de Semmelweis.

Paciência e perseverança são qualidades inerentes aos profissionais de controlo de infecção. Os ganhos não são imediatos: Há que aguardar e controlar resultados, saber a oportunidade de introdução de novas/velhas medidas.

Esta é uma tarefa de todos e de cada um de nós. Importa uma chamada de atenção às administrações hospitalares para a alocação de recursos, nomeadamente no que respeita aos recursos humanos – número de enfermeiros de controlo de infecção (1 enfermeiro/250 camas). Só assim se poderão realizar as actividades propostas no Programa Nacional de Controlo de Infecção e estabelecer programas de vigilância epidemiológica, fundamentais na identificação de factores de risco, atendendo a que sem ela não conseguiremos avaliar o impacto das medidas correctivas introduzidas.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Investigação do perfil genotípico de estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* por PFGE e o seu possível envolvimento no primeiro surto do Hospital Pedro Hispano

Genotypic characterization of strains of Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex *by PFGE eventually involved in the first cluster at Hospital Pedro Hispano*

/ Cavaleiro L.

Técnica Superior de Saúde, Serviço de Patologia Clínica, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Correspondência:
Luísa Cavaleiro
Serviço de Patologia Clínica
Hospital Pedro Hispano
Rua Dr. Eduardo Torres,
4454-509 Matosinhos
e-mail: luisacavaleiro@gmail.com

/ Resumo

Este estudo investigou, pela metodologia de electroforese em campo pulsado (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*-PFGE), a relação clonal entre as estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex*, isoladas no laboratório de Microbiologia do Hospital Pedro Hispano (HPH) no contexto de um surto hospitalar. Os microrganismos multirresistentes foram caracterizados relativamente à sua resistência aos carbapenemes, investigando a presença de carbapenemases, por PCR multiplex.

Concluiu-se que as estirpes eram iguais genotipicamente, pertencendo ao mesmo clone, o que confirma que houve transmissão, sendo o agente implicado no primeiro surto do HPH por *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente.

Palavras-chave: *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente, surto hospitalar, PFGE

/ Summary

We investigated, by Pulsed Field Gel Electrophoresis-PFGE, the clonal relateness between Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex strains, isolated in Microbiology laboratory from Hospital Pedro Hispano (HPH), in a context of an hospitalar outbreak. Multi-drug resistant isolates were characterized in their carbapenemen resistance by PCR multiplex.

The conclusions were that the Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex strains, isolated were genetically related, confirming the transmission, and beeing responsable for the first outbreak occured in HPH of Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex multi-drug resistant.

Key-words: *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex multi-drug resistant, hospital outbreak, PFGE*



Figura 1 - Linhas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 e 11 "pulsotipo" de 9 estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* obtidos por digestão com Apa I usando um protocolo standardizado para PFGE. Linhas 1, 8 e 12 marcador de pesos moleculares ADN (marcador ADN 100 pb, Promega®).



Figura 2 - Detecção de genes codificadores de carbapenemases por PCR multiplex. Linhas 2, 3, 4 estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* com Oxa- 40-like. Linha 5 controlo positivo Oxa- 40-like. Linhas 7, 8, 9 isolados de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* com Oxa- 51-like e Oxa-23-like. Linha 10 controlo positivo Oxa-51-like (mais pequena) e Oxa-23-like (maior). Linhas 1 e 6 marcador de pesos moleculares ADN (marcador ADN 100 pb, Promega®).

/ Introdução

O *Acinetobacter spp* tem uma presença ubíqua na natureza, encontrando-se frequentemente no solo e na água. Também pode ser isolado da pele de indivíduos saudáveis, em particular nos profissionais da saúde [1].

O género *Acinetobacter* caracteriza-se como cocobacilos de Gram negativo geralmente com arranjo diplóide ou em cadeias de tamanho variável, aeróbio estrito, não fermentador da glucose e não fastidioso. São catalase positivo e oxidase negativo [2].

Existem várias espécies de *Acinetobacter* e todas podem causar doença no Homem, sendo o *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* responsável por cerca de 80% das infecções reportadas ao CDC [3]. É um patogéneo pulmonar invasivo, com uma taxa de mortalidade que varia, segundo a literatura, entre 30 a 75%. As infecções do tracto urinário, meningites, bacterémias primárias e infecções de feridas cirúrgicas são em geral de baixa virulência. A idade avançada, a doença pulmonar crónica, a imunossupressão, o número de dias de internamento em cuidados intensivos, o uso prévio de antibióticos, os dias de intubação e ventilação mecânica, têm sido apontados como factores de risco para colonização ou infecção por *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente [4]. A capacidade do *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* adquirir genes de resistência aos antimicrobianos é extremamente rápida conduzindo a perfis de multirresistência [5], este fenómeno é reportado desde 1970 [2]. O rápido desenvolvimento de resistência é resultante da sua capacidade de responder rapidamente a desafios induzidos pelos antibióticos, associado ao seu generalizado e elevado uso, em particular de cefalosporinas de largo espectro, quinolonas e carbapenemos [4]. É um patogénio nosocomial responsável por surtos, associados a estirpes multirresistentes, em vários hospitais portugueses; muitos dos quais originados por um único clone da bactéria [6,7].

Estudos indicam que existem vários clones *A. baumannii* que circulam na Europa [8] sendo necessário e urgente um melhor conhecimento e compreensão da diversidade desses clones emergentes [9].

O estudo molecular desempenha um importante papel no conhecimento epidemiológico do *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* e consequentemente no controlo e vigilância das infecções nosocomiais [2].

Pretende-se avaliar, pela metodologia de PFGE, a relação clonal entre as estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* isoladas no laboratório de Microbiologia do Hospital Pedro Hispano (HPH) no decurso de um surto de infecção hospitalar durante os meses de Julho e Agosto de 2006.

/ Material e Métodos

Características dos pacientes/ Caracterização do surto

Em Julho 2006 foram identificados dois doentes, na Unidade de Cuidados intermédios Cirúrgicos (UCIC), com infecção por *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente (Caso 1, Caso 2). Por análise destes dois processos constatou-se um possível contacto na UCIC com um doente proveniente doutra Unidade Hospitalar, na qual o *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente é frequentemente causa de infecção nosocomial (endémico), e que faleceu sem terem sido efectuados exames microbiológicos. Este doente foi identificado como Caso Índex (Caso 0).

Como medidas profiláticas, foi efectuado o rastreio de colonização por *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* em todos os doentes da UCIC e fechada a admissão a novos doentes. Os doentes foram colocados em isolamento de contacto/coortes de isolamento, e foram efectuadas recomendações de controlo de infecção aos profissionais de saúde.

Em Agosto 2006 aparecimento de 8 novos casos:

- Caso 3, doente da Cirurgia B que estabeleceu contacto na UCIC com os casos 1 e 2;
- Caso 4, doente da Cirurgia B;
- Caso 5, doente da UCIC;
- Caso 6, doente da Cirurgia C que estabeleceu contacto na UCIC;
- Caso 7, doente da Cirurgia C;
- Caso 8, doente da Cirurgia C;
- Caso 9, doente da Cirurgia C;
- Caso 10, doente da Medicina. Num contexto de surto admitiu-se que a estirpe isolada neste doente estaria relacionada com os restantes casos. Deu-se o alerta desencadeando as medidas de controlo de infecção já implementadas. Posteriormente verificou-se que os perfis genotípico e fenotípico não eram sobreponíveis com os das restantes estirpes.

Os doentes tinham idades compreendidas entre os 57-78 anos e permanência prolongada em ambiente hospitalar.

Medidas terapêuticas adoptadas

Foram implementadas medidas de controlo de infecção, as feridas dos doentes foram irrigadas com 2,5 – 5,0 mg Polimixina B e foi administrada Colistina 2,5 – 5,0 mg/kg/dia até um máximo de 300 mg durante 14 dias.

Microrganismos

Foram analisadas oito estirpes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* identificadas no laboratório de microbiologia do HPH, durante os meses de Julho e Agosto de 2006 e correspondentes aos casos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10.

Identificação bacteriana e testes de susceptibilidade aos antimicrobianos

As estirpes foram repicadas para Gelose de sangue (GS) e incubadas a 37 ºC durante 14-18 h em aerobiose. Foram efectuadas duas passagens para assegurar a pureza das culturas.

Os microrganismos foram todos identificados de acordo com a sua morfologia de Gram negativo e caracterizados fenotipicamente por reacções bioquímicas no equipamento utilizado por rotina no laboratório de microbiologia (Vitek2, BioMérieux®).

A susceptibilidade aos antimicrobianos foi testada no mesmo equipamento Vitek 2, recorrendo às cartas de susceptibilidade N037 e N022.

Avaliação da relação genotípica dos isolados

Procedeu-se à execução da digestão por enzima de restrição do ADN total bacteriano, seguida de electroforese em campo pulsado (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*-PFGE) para determinação do perfil genotípico dos microrganismos em estudo. A metodologia usada foi adaptada do protocolo descrito por Bannerman *et al* [10,11] de acordo com os procedimentos que passo a citar.

Preparação das suspensões bacterianas: com ansa estéril removeu-se da placa de GS a cultura, e suspendeu-se no tubo de plástico rolhado com 1 ml de CSB (suavemente de forma e minimizar produção de aerossóis); ajustou-se a absorvância das suspensões a 1.35, em espectrofotómetro a 610 nm; distribuiu-se 1ml CSB/estirpe e adicionou-se 5 µl de cada suspensão.

Preparação dos discos de agarose: preparou-se 1.5 % SeaPlaque no tampão de suspensão (CSB) (0,03 g agarose em 2 ml CSB); em eppendorf vazio aquecido a 42 ºC, colocou-se 200 µl da suspensão (com DO ajustada e previamente agitada); adicionou-se 10 µl da solução de Proteinase k (20 mg/ml); adicionou-se 200 µl de agarose fundida e homogeneizou-se com a ponta da pipeta; depositou-se a mistura em volumes de 20 µl sobre a parafilme, cobriu-se com lâmina e solidificaram-se os discos (- 20 ºC/5 min e 10 min à TA).

Lise celular nos discos de agarose: em tubo de plástico com a identificação da estirpe adicionou-se 5 ml tampão de lise e 25 µl Proteinase k (20 mg/ml); colocaram-se os discos nos tubos rolhados. Incubou-se em banho de água a 55 ºC, 16 h com agitação constante (150-175 rpm).

Lavagem dos discos depois da lise: a cada tubo adicionaram-se 20 ml de água ultrapura estéril aquecida e colocou-se em agitador, 10-15 min, retirou-se a água (duas lavagens); a cada tubo adicionaram-se 10 ml de tampão TE 1X e colocou-se em agitador, 30 min, retirou-se o tampão (cinco lavagens).

Restrição e digestão: lavou-se o disco durante 20 min com 100 µl tampão de restrição da enzima Apa I x1 (duas lavagens); adicionou-se 100 µL do tampão de restrição da enzima NE 1X, 1 µl de BSA (10000 µg/mL) e a Apa I (20 U por disco); incubou-se a 25 ºC durante a noite; parou-se a reacção com 2.5 µl de loading buffer.

Electroforese: preparou-se gel agarose (Seakem LE a 1.0 % em TBE 0.5X): 1.5 g de agarose em 150 ml TBE 0.5X aqueceu-se, sem ferver, no microndas até a agarose estar completamente dissolvida; programou-se no aparelho CHEF DRIII Biorad as condições da corrida: temperatura 14 ºC; voltagem 6 V/cm; tempo inicial 5 sec; tempo final 13 sec; tempo de corrida 20 h; o fim da corrida é assinalado no *écran* do equipamento (*off*); desligou-se a bomba e o sistema de refrigeração; corou-se o gel em Brometo de etídio: 75 µl BE (10 mg/ml) + 1000 ml água destilada ultrapura durante 45 min; fotografou-se.

Preparação de reagentes:

1) Tampão de suspensão (CSB) (100 mM Tris:100 mM EDTA, pH 8.0):
para 150 discos, prepararam-se 200 ml do seguinte modo:

- 20 ml de 1 M Tris, pH 8.0 ;
- 40 ml de 0.5 M EDTA, pH 8.0;
- diluiu-se até 200 ml com água ultrapura estéril;
- autoclavou-se.

2) Tampão de lise (50 mM Tris:50 mM EDTA, pH 8.0 + 1% Sarcosyl):

- 25 ml de 1 M Tris, pH 8.0 ;
- 50 ml de 0.5 M EDTA, pH 8.0 ;
- 5 g de Sarcosyl (N-Laurylsarcosine, Sodium Salt);
- diluiu-se até 500 mL com água estéril ultrapura ;
- autoclavou-se.

3) TBE 0.5X.

QUADRO I – SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DAS ESTIRPES DE *ACINETOBACTER CALCOACETICUS BAUMANNII COMPLEX* ISOLADAS NO LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA DO HOSPITAL PEDRO HISPANO (HPH) NO DECURSO DE UM SURTO HOSPITALAR.

Antibiótico	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
Amicacina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Aztreonamo	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Cefepime	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Ceftazidima	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Ciprofloxacina	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Gentamicina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Imipenemo	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Meropenemo	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Netilmicina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Pefloxacina	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Piperacilina/Tazobactam	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Ticarcilina	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Tobramicina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Cefpiroma	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Colistina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

R- resistente, S- sensível

PCR multiplex

Caracterização dos microrganismos multirresistentes relativamente à sua resistência aos carbapenemes, investigando a presença de carbapenemases, por PCR multiplex. A metodologia usada foi adaptada do protocolo descrito por Woodford *et al* [12].

/ Resultados

A susceptibilidade aos antimicrobianos foi testada no equipamento Vitek2 (BioMérieux®), e os resultados obtidos estão exemplificados no quadro I. O perfil de multirresistência das estirpes dos casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 é igual sendo todas resistentes aos antibióticos testados excepto à colistina e aminoglicosideos.

O microrganismo do caso 10 apresentava susceptibilidade a todos os antibióticos testados.

A análise das bandas de PFGE do ADN cromossómico de restrição (figura 1) foi efectuada visualmente e a sua interpretação realizada de acordo com os critérios sugeridos por Tenover *et al* [13]. Estes critérios são aplicáveis desde que sejam obtidos pelo menos dez fragmentos distintos da estirpe analisada por PFGE o que aconteceu neste ensaio.

As bandas, obtidas por PFGE, das estirpes isoladas multirresistentes de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex*, nos nove casos, são indistinguíveis entre si, pertencendo ao mesmo clone.

Linhas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 apresentam o mesmo "pulsotipo" pois possuem o mesmo número de bandas e com igual tamanho.

Linha 10 possui uma diferença genética com dois fragmentos diferentes, comparada com o padrão de PFGE da estirpe responsável pelo surto.

Linha 11 possui um padrão de PFGE que difere em mais de sete fragmentos comparado com o padrão de PFGE da estirpe responsável pelo surto.

A PCR *multiplex* com os *primers* para Oxa-24-like não amplificou nenhum fragmento (linhas 2, 3, 4) e amplificou no controlo positivo (linha 5).

A PCR com os *primers* para Oxa-51-like e Oxa-23-like amplificou nas linhas 7 e 8; na linha 9 amplificou fragmento Oxa-51-like; no controlo (linha 10) estão presentes os dois fragmentos (Oxa-51-like e Oxa-23-like).

/ Discussão

A preparação das moléculas de ADN para a aplicação da técnica de PFGE envolveu a imobilização das células numa matriz de agarose, de modo a evitar quebras não específicas do ADN devido à agitação mecânica [14]. A lise das células e

a extracção e purificação do ADN realizou-se com as células oclusas na matriz de agarose, seguindo-se a incubação com a enzima de restrição seleccionada.

Devido à dimensão do ADN cromossómico (tipicamente entre 800-8000 kb em bactérias), a restrição com endonucleases que reconhecem sequências de bases muito frequentes origina perfis muito complexos. Por outro lado, se a endonuclease originar poucos fragmentos, estes terão uma massa molecular muito elevada, dificultando a sua separação por electroforese convencional. A separação destes fragmentos de grandes dimensões é conseguida pela técnica de electroforese em campo pulsado (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*-PFGE). Nos métodos electroforéticos convencionais, a separação de moléculas lineares de ADN (até 50 kb) é efectuada em função da sua massa molecular, quando se aplica um campo eléctrico unidireccional. O limite de resolução é atingido quando o raio de rotação da molécula de ADN excede o tamanho médio do poro do gel forçando as moléculas a percorrer um percurso sinuoso e a mobilidade electroforética passa a ser independente da massa molecular. Na electroforese em campo pulsado, campos eléctricos alternados forçam as moléculas de ADN a mudar continuamente de direcção. Esta separação é baseada no maior tempo que moléculas de maior dimensão levam a mudar de direcção de migração. Quanto maior for a molécula de ADN, maior é o tempo necessário para a sua reorientação e é nesta diferença dos tempos de reorientação que se baseia a separação das moléculas. O parâmetro crítico que afecta a separação das moléculas é o tempo do pulso (duração da aplicação do campo eléctrico numa dada direcção).

Têm sido descritos vários equipamentos e geometrias de eléctrodos de modo a melhorar a resolução dos perfis dos macrofragmentos gerados por este tipo de electroforese.

Por ser uma técnica reprodutível e com muito bom poder discriminativo tem sido muito utilizada em estudos epidemiológicos e na distinção de estirpes clínicas das mais variadas espécies bacterianas. As suas limitações resultam do facto de ser uma técnica que exige experiência na sua aplicação, e que é dispendiosa e demorada, principalmente devido ao tratamento da amostra, já que a extracção de ADN das células exige cuidados especiais para que a quebra mecânica do ADN não afecte a sua reprodutibilidade. Exige ainda equipamento específico para electroforese de campo pulsado e enzimas de restrição.

As linhas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 apresentam o mesmo "pulsotipo". Estes isolados representam a mesma estirpe sendo esta a responsável pelo surto.

A linha 10 possui uma diferença genética com dois fragmentos diferentes, comparada com o padrão de PFGE da estirpe responsável pelo surto. Esta estirpe é clonalmente relacionada com a estirpe responsável pelo surto.

A Linha 11 possui um padrão de PFGE que difere em mais de sete fragmentos comparado com o padrão de PFGE da estirpe responsável pelo surto, o que se traduz em mais de três diferenças genéticas, logo esta estirpe não é relacionada geneticamente com a estirpe responsável pelo surto.

Estudos de Da Silva *et al* [8] identificaram por metodologia de PFGE um clone multirresistente de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* endémico em hospitais portugueses. Estirpes multirresistentes foram isoladas noutros hospitais portugueses em contexto de surto hospitalar de acordo com o publicado por Basílio *et al* [4].

As estirpes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 possuem os genes codificadores para as carbapenemases Oxa-51-like intrínseco à espécie *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* [12].

As estirpes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex*, analisadas neste trabalho, são iguais genotipicamente, pertencem ao mesmo clone; possuem os genes codificadores para as carbapenemases Oxa-23-like, sendo o agente implicado no surto zero do HPH por *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente. Em vários hospitais portugueses emergem surtos por *A. baumannii* produtores da enzima Oxa-23-like, sendo de notar também a detecção num doente em ambulatório [15]. Este clone foi também identificado como o responsável por surtos em hospitais europeus [16,17].

No HPH o *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente não é endémico não fazendo parte da população microbiana do nosso hospital [18].

/ Conclusão

As estirpes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex*, analisados neste trabalho, são iguais genotipicamente, pertencem ao mesmo clone; confirmando que houve transmissão, sendo o agente implicado no primeiro surto do HPH por *Acinetobacter baumannii* multiresistente Oxa-23-like.

O estreito cumprimento das medidas de controlo de infecção sugerem o seu forte impacto no controlo de surtos de *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex.*

Este trabalho enfatiza a importância da existência de medidas de controlo de infecção efectivas, como a detecção precoce de pacientes colonizados, a implementação das medidas de controlo de infecção (isolamento dos doentes, lavagem das mãos, uso de luvas e máscara), o uso racional de antibióticos, e a importância de identificar e relacionar os factores epidemiológicos e biológicos que favorecem a emergência, disseminação e persistência destes microrganismos multirresistentes nos hospitais.

/ Bibliografia

1. Cisneros JM, Rodrigues-Bano J. "Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii:* epidemiology, clinical features and treatment". *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8:687-693

2. Looveren V, Goossens, "ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter spp* in Europe". *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 684-704

3. http://www.cdc.gov

4. Basílio C, Azevedo A, Branco A, Gomes C, Oliveira T, Coimbra I, Pereira E, Mota "A *Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex* multirresistente em UCI Polivalente: Análise retrospectiva". *Revista Infecção e Sepsis.* 2004; 2:21-25

5. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. "*Acinetobacter spp* as nosocomial pathogenes: microbiological, clinical and epidemiological features". *Clin. Microbiol. Rev.* 1996; 9:148-165

6. Da Silva G, Quintera S, Bertolo E *et al.* "Long term dissemination of an Oxa-40 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* clone in the Iberian Peninsula". *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54:255-258

7. Lopez-Otsoa F, Gallego L, Towner KJ, Tysall L, Woodford N, Livermore DM. "Endemic carbapenem resistance associated with Oxa 40 carbapenemase among *Acinetobacter baumannii* isolates from a hospital in Northern Spain". *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40:4741-4743

8. Da Silva G, Dijkshoorn L, Reijden T, Strijen V, Duarte A. "Identification of widespread closely related *Acinetobacter baumannii* isolates in Portugal as a subgroup of European Clone II". *European Society Clin. Microbiol. Infect. Diseases.* 2007; 13:190-195

9. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, Reijden T, Strijen B, Stefanik D, Heersma H, Dijkshoorn. L. "Standardization and interlaboratory Reproducibility Assessment of Pulsed-Field Gel Electrophoresis-Generated Fingerprints of *Acinetobacter baumannii*". *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43:4328-4335

10. Bannerman TL, Hancock GA, Tenover FC, Miller JM. "Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*". *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33:551-555

11. Ribot EM, Fitzgerald C, Kubota K, Swaminathan B, Barrett TJ. "Rapid Pulsed-Field Gel Electrophoresis Protocol for subtyping of *Campylobacter jejuni*". *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:1889-1894

12. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Jane F, Turton JF, Ward ME, Browne S, Amyesc SGB, Livermore DM. "Multiplex PCR for genes encoding prevalent Oxa carbapenemases in *Acinetobacter* spp. Intern". *J. Antimicrobial Agents.* 2006; 27:351-353

13. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DDH, Swaminathan B. "Interpreting cromossomal DNA restriction patterns produced by Pulsed-Field Gel Electrophoresis: criteria for bacterial strain typing". *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33:2233-2239

14. http://www.e-escola.pt

15. Grosso F, Quinteira S, Cavaleiro L, Peixe L. "Dissemination of Oxa-23-producing *Acinetobacter baumannii* Iberian clone in hospitals and ambulatory". *18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2008. Abstract number: 0301

16. Kohlenberg A, Bruemmer S, Sohr D, Higgins P, Piening B, Rueden H, Seifert H. "Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre". *18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2008; Abstract number: 0298

17. Lissoir B, Bogaerts P, Bauraing C, Deplano A, Fossion M, Bodson A, Glupczynski Y. "Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-producing OXA-23 carbapenemase at one Belgian acute care hospital". *18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2008; Abstract number: 0297

18. http://www.ulsm.pt/patologiaclinica/

Acknowledgments/Agradecimentos

Este estudo foi levado a cabo com a colaboração do Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e da Unidade de Biologia Molecular do Hospital Geral de Santo António, Porto.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Crónicas de São Tomé e Príncipe – Situação actual do VIH e da tuberculose

Chronicle from São Tomé – Present situation of HIV and tuberculosis

/ **Orlando Marques**[1] / **M.ª Tomé Palmer**[2]
/ **M.ª Quaresma Gomes**[3] / **Alzira do Rosário**[4]
/ **Herodes Rompão**[5] / **Vítor Duque**[6]
/ **J. Saraiva da Cunha**[7] / **A. Meliço Silvestre**[8]

[1] Interno do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Clínico do Hospital Dr. Ayres de Menezes – São Tomé
[3] Pediatra no Departamento da OMS para a Infância – São Tomé e Príncipe (STP)
[4] Directora do Programa Nacional de Luta Contra a Sida (PNLS) – STP
[5] Director do Centro Nacional de Endemias e do Programa de Erradicação do Paludismo – STP
[6] Coordenador do Laboratório de Virologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[7] Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[8] Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:
Orlando Machado Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 – 075 Coimbra
Portugal
Telefone: 239400400
e-mail: omachadomarques@hotmail.com

/ **Resumo**

Abordamos a problemática actual da saúde em São Tomé e Príncipe com maior ênfase sobre a infecção por VIH/SIDA. Descrevemos as possibilidades de tratamento anti-retrovírico utilizado nas Ilhas, assim como os métodos de diagnóstico serológico realizados na detecção da infecção e os programas de rastreio voluntário dos residentes. Analisamos a participação das Organizações não Governamentais, parceiros internacionais e da comunidade nas campanhas, assim como o uso de preservativos e a prevenção da transmissão das infecções de transmissão sexual. Finalmente, fazemos uma panorâmica sobre o desenvolvimento da tuberculose no país.

Palavras-chave: São Tomé e Príncipe, VIH/SIDA, Tuberculose

/ ***Abstract***

We have done an approach to the present health problem in São Tomé and Príncipe, concerning mainly HIV/AIDS. The possibilities of antiretroviral treatment in the islands are analyzed as well as the serodiagnostic methods performed for the detection of the infection and the programs of voluntary testing of the residents. We review the participation of the non-profit organizations, international partners and the community in the campaigns for condom use and prevention of sexually transmitted infections. Finally, we have done an overview of the actual situation of tuberculosis in the country.

Key-words: *São Tomé and Príncipe, HIV/AIDS, Tuberculosis*



Figura 1 - Mapa de São Tomé.

DISTRITOS	CIDADES
Água-Grande	São Tomé (capital)
Cantagalo	Santana
Cauê	Angolares
Lembá	Neves
Lobata	Guadalupe
Mé-Zoxi	Trindade
Paguê (Príncipe)	Santo António (Príncipe)

/ Introdução

São Tomé e Príncipe (STP) é um arquipélago situado no Golfo da Guiné, formado por duas ilhas principais e várias ilhotas, nomeadamente o Ilhéu das Rolas, no sul da ilha de São Tomé, atravessado pela linha do Equador e meridiano de Greenwich, e o Ilhéu Bombom na Ilha do Príncipe (Figura 1).

Tem uma superfície total de 964 Km2, que dista 300 km da costa ocidental africana.

São Tomé dista 150 km da Ilha do Príncipe. A capital do país é a cidade de São Tomé.

STP tem actualmente uma população aproximada de 160 mil habitantes, distribuídos em 150 mil em São Tomé e 6 mil no Príncipe. A cidade de São Tomé é a que apresenta maior densidade populacional com cerca de 51 mil habitantes, constituindo a população urbana.

Antiga colónia Portuguesa, até 12 de Julho de 1975, data da Independência do país. A língua oficial é o português.

Está organizado administrativamente em sete distritos: seis em São Tomé e um no Príncipe. O distrito mais populoso é o de Água-Grande.

Apresenta um clima tropical húmido. A temperatura média anual é de 24ºC.

As bases da economia do país são fundamentalmente a agricultura, a pesca, o turismo (na fase embrionária) e o petróleo (em estudo).

/ Situação da Infecção por VIH/SIDA em São Tomé

De acordo com o plano estratégico de cooperação com a república de São Tomé e Príncipe para 2006-2009, o primeiro caso de SIDA foi notificado em 1990.

Em Abril de 2003, havia um total acumulado de 124 casos, dos quais já faleceram 59 (47,6%).

Assume-se que existe uma subnotificação, sendo provável que o número de casos e de óbitos seja superior ao registado. A progressão desta doença tem sido exponencial.

A transmissão sexual é a principal via de infecção do VIH, com uma percentagem de 89,5% (111 casos), seguida pela via da transfusão sanguínea com 4,8% (6 casos) e a transmissão vertical com 1,6% (2 casos). O maior número de casos de SIDA foi registado no grupo etário dos 30-49 anos, que corresponde ao grupo activo da população.

Um estudo nacional de sero-prevalência do VIH e do Vírus da Hepatite B (VHB), realizado em 2001 numa amostra de 2313 pessoas, revelou uma taxa de prevalência da infecção de 1% para o VIH e de 59,6% para o VHB. [1]

Não existe um sistema de vigilância epidemiológica fiável das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). No entanto, os poucos dados que estão registados sobre estas indicam uma tendência crescente, verificando-se que cerca de 20% das mulheres grávidas examinadas apresentam uma infecção genital (ano 2000). [1]

Os factores identificados como determinantes da epidemia do VIH/SIDA são: pobreza, desemprego, aumento da mobilidade interna e do fluxo migratório da população, analfabetismo, existência de tabus que dificultam o diálogo sobre questões ligadas à vida sexual e reprodutiva, a multiplicidade de parceiros sexuais, a fraca utilização do preservativo e a existência de altos índices de ISTs.

Nos últimos anos, tem-se verificando um aumento do número de casos de indivíduos são-tomenses infectados por VIH/SIDA vindos dos países limítrofes, como o Gabão, Angola e Guiné Equatorial, onde estão desprovidos de cuidados e de tratamento anti-retrovírico. De salientar que nestes países a disponibilidade de medicação aos estrangeiros é praticamente nula.

A resposta a vários apelos para o fornecimento de medicamentos anti-retrovíricos, foi obtida através de Portugal, Brasil, Formosa e EUA, que os disponibilizaram. [2]

Em apenas 4 anos o número de seropositivos aumentou 15 vezes e neste

momento as estimativas apontam para cerca de 120 óbitos em seropositivos, prevendo-se que estes números aumentem nos próximos anos, caso não sejam tomadas as medidas preventivas. [2]

Em 2005 registaram-se 100 casos de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana, enquanto em 2006 foram diagnosticados 86 casos e em 2007 outros 113 casos. [3] No primeiro trimestre deste ano (2008), foram diagnosticados 28 novos casos de infecção VIH. [3]

Sabe-se que em STP existem cerca de 77 crianças órfãs, sob tutela do governo, com apoio do Programa das Nações Unidas para a Infância, de pais falecidos na sequência da SIDA. [4]

Os medicamentos são distribuídos gratuitamente no Centro Hospitalar de São Tomé – Dr. Ayres de Menezes e em vários Centros de Saúde de vários distritos.

Várias Organizações não Governamentais (ONGs) e Projectos Institucionais como o Projecto Saúde para Todos, a Cooperação Portuguesa, entre outras, têm contribuído para manter o *stock* dos anti-retrovíricos disponível para todos os que estão em tratamento.

Actualmente, encontram-se diagnosticados mais de 328 doentes (activos) dos quais 98 em tratamento. [5]

As estimativas apontam para cerca de cinco mil (5000) indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. [6]

No sul da ilha de São Tomé – Distrito de Cauê, dos 7 casos diagnosticados desde a década de 80 todos faleceram. Actualmente, não há nenhum doente em tratamento nesse distrito. [7]

Diagnóstico

Vão ser instalados nos sete distritos do país postos sentinela para controlo e detecção da doença nas ilhas. [8]

Efectuam-se Testes ELISA, sem confirmação por Western blot, não se fazendo a distinção entre infecção VIH-1 e VIH-2. O programa a ser levado a cabo com a ajuda da ONU/SIDA visa à recolha de sangue, através de testes anónimos, com vista a avaliar anualmente o índice de prevalência da doença. [9]

Tratamento

O tratamento anti-retrovírico gratuito iniciou-se no ano 2005.

Os medicamentos são dádivas de países como o Brasil, Portugal e Formosa (China -Taiwan). Tem havido alguns problemas em dar continuidade ao tratamento quando há rotura de *stocks*, sendo substituídos por outros anti-retrovíricos da mesma classe ou de outra classe de acordo com o *stock* disponível, podendo contribuir para o desenvolvimento de resistências.

Anti-retrovíricos utilizados em STP: [10]

- NRTIS: Inibidores nucleosideos da transcriptase inversa
  - Didanosina 100mg (ddi)
  - Estavudina 30 mg (d4T)
  - Estavudina 40 mg (d4T)
  - Lamivudina 150 mg (3TC)
  - Zidovudina 100 mg/ml (AZT)
  - Zidovudina 10 mg/ml (AZT)
  - Zidovudina + Lamivudina (300+150)

- NNRTIS: Inibidores não nucleosideos da transcriptase inversa
  - Nevirapina 200 mg (NVP)
  - Efavirenze 600 mg (EFV)

- IP: Inibidores da protease
  - Ritonavir 100 mg RTV)
  - Indinavir 400 mg (IDV)

- Outros
  - Triomune 30 (Nevirapina 200 mg, Stavudina 30 mg e Lamivudina 150 mg)
  - Triomune 40 (Nevirapina 200 mg, Stavudina 40 mg e Lamivudina 150 mg)
  - Aluvia (Lopinavir 133 mg, Ritonavir 33 mg)

O que tem sido feito

O governo são-tomense com o apoio da OMS, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, do Banco Mundial e dos outros colaboradores, vai apoiar o inquérito demográfico-sanitário a mais de 5 mil famílias, com o objectivo de obter dados estatísticos dos diferentes sectores vitais do arquipélago sobre a prevalência do VIH/SIDA na população bem como de outras doenças como a anemia e a hepatite. [11]

O Programa Nacional de Luta contra Sida consiste num gabinete/programa situado no Centro Nacional de Endemias, dirigido pela Dra. Alzira do Rosário, responsável pela elaboração de metodologias e de estratégias para o combate ao VIH/SIDA. [12] O programa está em vigor desde 1987, passando por momentos difíceis devido a dificuldades de financiamento. Tem por objectivos: determinar e seguir a evolução da infecção pelo VIH assim como os aspectos clínicos ligados à epidemia; informar e educar as populações sobre a transmissão e a prevenção da infecção VIH/SIDA; assegurar a realização dos testes de laboratório com a determinação de serotipos de VIH circulantes, assim como a realização de testes de confirmação; reduzir a transmissão vertical. [12]

Papel das ONGs na Luta contra a SIDA

A Associação São-Tomense para a Promoção Familiar (ASPT) e o Médicos do Mundo (MM) são as organizações cujos trabalhos são predominantemente de combate ao VIH/SIDA. [13]

Com o apoio do Instituto Marquês de Valle Flor (IMVF), do Instituto Português de Apoio ao Desenvolvimento (IPAD), da Fundação Calouste Gulbenkian (FCG) e do estado são-tomense, os indivíduos infectados por VIH beneficiam de terapêutica anti-retroviral gratuita. [14]

Saúde para Todos (programa apoiado pelo IMVF) presta apoio a 23 centros de saúde distribuídos pelos distritos de Água-Grande, Mé-Zoxi, Cantagalo, Lobata e Lembá, através de um pacote integrado de serviços de cuidados preventivos e assistenciais incluindo meios complementares de diagnóstico, terapêutica e consultas médicas nas especialidades de cirurgia geral, medicina interna e ginecologia. [14]

Luta contra a SIDA nas comunidades

O projecto das Nações Unidas para a SIDA (ONU/SIDA) em parceria com a ONG Alisei (ONG italiana) está a desenvolver



campanhas de prevenção de luta contra a SIDA. Consistem na formação de base a alguns jovens para realizarem várias actividades de sensibilização nas suas respectivas comunidades. [15]

A Associação dos Jovens Activistas de Lobata e Lembá (AJALL), levam a cabo campanhas de sensibilização para a prevenção da infecção por VIH. [15]

A organização não-governamental são-tomense – Agência Adventista de Desenvolvimento e Recursos Assistenciais (ADRA) - tem desenvolvido actividades nos distritos mais longínquos, nomeadamente, Cauê no sul de São Tomé e Pagué no Príncipe, onde a informação é mais escassa, através de campanhas de sensibilização e informação, com recurso a manuais ilustrativos com temas sobre os métodos de combate e de prevenção do VIH. [16]

Há uns anos atrás, quando a população não tinha informação sobre as formas de transmissão do VIH, existia uma grande relutância quanto ao uso de preservativos.

Actualmente, está praticamente ultrapassado esse estigma do uso de preservativos. Com o acesso à informação as populações estão mais sensibilizadas para o uso de preservativos, na prevenção da SIDA, de outras doenças sexualmente transmissíveis e na prevenção de uma gravidez não desejada. [17]

Teste Voluntário

O primeiro caso de infecção por VIH foi notificado em 1987 e o primeiro doente com SIDA, em São Tomé, surgiu três anos depois, em 1990. [12]

O primeiro estudo de seroprevalência do VIH foi efectuado no ano de 1999. Está a decorrer um novo estudo de seroprevalência em STP para averiguar em que direcção vai a epidemia. Todos os Hospitais e Centros de Saúde distritais terão montados postos para testes de rastreio do VIH, que é voluntário e anónimo. [11] Será financiado pelo Programa Conjunto das Nações Unidas para o VIH e SIDA, a OMS e o Fundo Global de luta contra a SIDA, malária e tuberculose.
O arquipélago apresenta um dos mais baixos índices de seroprevalência de África com 1,5% em cerca de 150 mil habitantes. [11] A faixa etária dos seropositivos varia entre os 20 e 49 anos. [13]

O estigma e a discriminação ainda existem no seio de populações que têm muitas dificuldades em assumir, publicamente, a sua seropositividade.

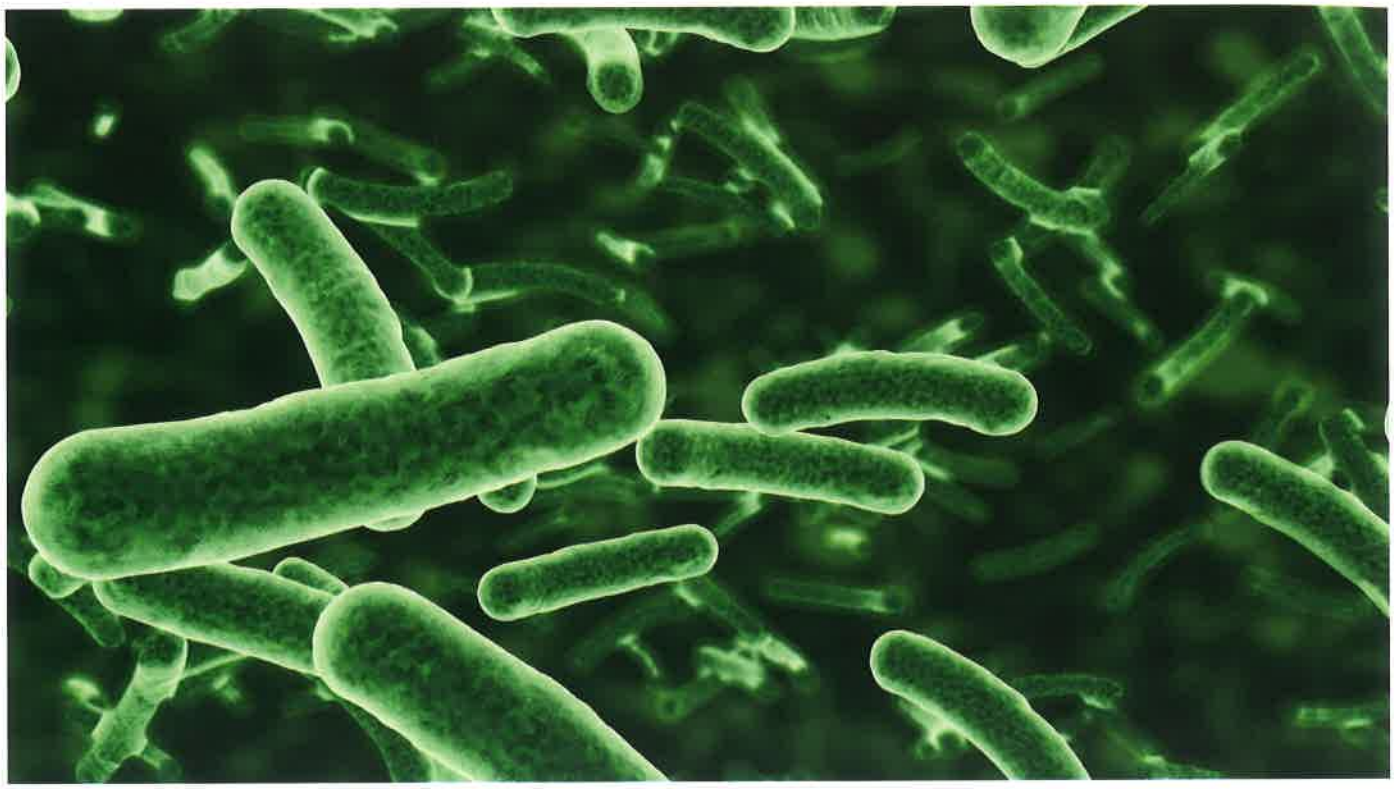
O Que Está a Mudar?

É essencial alterar a mentalidade das pessoas, induzir a mudança de comportamento perante a existência da infecção.

Os trabalhos incidem mais nos distritos do sul da ilha – distrito de Cauê, onde a informação televisiva ou radiofónica é escassa quanto aos temas relacionados com a prevenção e tratamento do VIH. [15]

A procura de preservativos no país está a aumentar vertiginosamente. Em 6 meses, os são-tomenses consumiram cerca de um milhão de preservativos, numa população residente activa de cerca de 100 mil habitantes. [17]

A ONG italiana – Alisei – teve a iniciativa de colocar cerca de 376 postos distribuidores de preservativos pelo país, perto de



restaurantes, discotecas, barbearias e algumas lojas, facilitando desta forma a disponibilidade dos mesmos à população. Pretende-se atingir 400 postos de distribuição até ao final do ano, para garantir um maior acesso da população. [17]

Os preservativos são fornecidos pelo Projecto de Apoio do sector social, Fundo das Nações Unidas para a população e pelo Fundo Global de luta contra SIDA, tuberculose e malária. [17]

/ Co-infecção Tuberculose / VIH-SIDA

Com a progressão da infecção por VIH, os casos de tuberculose estão a aumentar nestes últimos anos em São Tomé e Príncipe. A faixa etária mais frequentemente afectada pela doença varia entre os 15 e os 44 anos. Atinge todos os distritos de São Tomé e a região autónoma do Príncipe. [18]

Em 2007 registaram-se 93 novos casos de tuberculose. As zonas geográficas mais afectadas são os distritos de maior densidade populacional, como Água-Grande, onde se localiza a capital do país, e no distrito de Mé-Zoxi a cidade da Trindade. [18]

Os homens são os mais afectados pela doença, e a grande maioria estão co-infectados por VIH-SIDA. A situação complica-se devido à falta de higiene pessoal e à subnutrição.

Foram detectados este ano 113 novos casos. Cerca de 70% dos doentes em tratamento no Centro Hospitalar de São Tomé – Dr. Ayres de Menezes estão co-infectados por VIH.

A luta contra a tuberculose tem sido difícil em STP, devido à falta de meios e de financiamento para manter o projecto. Muitos recusam a medicação devido à falta de alimentação que debilita ainda mais o estado já degradado dos infectados.

/ Comentários finais

São Tomé e Príncipe, como um país insular e com uma população de aproximadamente 160 mil habitantes, tem todas as condições para poder controlar a propagação da infecção por VIH no país. Com as campanhas de sensibilização e o uso de preservativos nas camadas jovens, em idade sexualmente activa, está a dar os primeiros passos no controlo da infecção. Mesmo os que não tinham conhecimentos acerca das formas de transmissão da pandemia, estão hoje mais informados.

A adesão ao tratamento ainda apresenta alguns problemas, devido à descriminação que teima em persistir entre alguns membros da sociedade.

Os doentes com tuberculose e/ou VIH devem receber maior apoios.

A tuberculose e a SIDA ameaçam, seriamente, a saúde pública são-tomense.

/ Bibliografia

1. Estratégia de cooperação da OMS com a república democrática de São Tomé e Principe. Plano para 2006-2009. World Health Organization. Regional Office for Africa. Brazzaville 2005.

2. Mensagem do Presidente da República ao *Jornal Nacional Vitrina* no dia 11.02.2006

3. Declarações da Directora do PNLS a 5-5-2008 à imprensa STP (*Jornal Tropical*).

4. Declarações do Administrador do programa para a Saúde do Unicef, Victor Bomfim.

5. Declarações da Directora do PNLS publicada no dia 07-07-2008 pela *Plus News*.

6. Declarações da Directora do PNLS publicada no dia 05-05-2008 pela *Plus News*.

7. Publicada no *Jornal Tropical* no dia 03-06-2008.

8. Declarações da Directora do PNLS publicada no dia 05-05-2008 pela *Plus News*.

9. Declarações da Directora do PNLS publicada no dia 05-05-2008 pela *Plus News*.

10. Lista fornecida pela Directora do PNLS, Dra Alzira Rosário.

11. Declarações da Directora do PNLS publicada no dia 07-07-2008 no *Jornal Tropical*.

12. PNLS publicada no site www.cstome.net/sidastp/PNLS.html. Acedido em 14 de Novembro de 2008.

13. Publicado no *Jornal Vitrina* no dia 11-09-2006 pela Directora do PNLS

14. Publicado no Diário na página www.cstome.net/diario/sociedade/2006. Acedido em 14 de Novembro de 2008.

15. Publicado em 28 de Setembro de 2007 pelo *Correio da Semana*.

16. Publicado em 7 de Abril de 2008 pelo *Correio da Semana*.

17. Revista *O Parvo*, Edição 141, de 18 de Julho de 2008.

18. Declarações do Ministro da Saúde de São Tomé ao *STP-Press*, em 25 de Março de 2008.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Meningite Bacteriana: Casuística de um Hospital Central: 1994-2007

Bacterial meningitis: Case Series from a Central Hospital: 1994-2007

/ A. Dias[1] / H. Rios[1] / F. Rodrigues[2]
/ L. Lemos[3] / A. F. Alves[4] / M. Félix[2]
/ M. H. Estêvão[3]

[1] Interna de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra
[2] Assistente Hospitalar de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra
[3] Chefe de Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra
[4] Chefe de Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de Coimbra

Instituição:
Hospital Pediátrico de Coimbra

Correspondência:
Andrea Dias
Hospital Pediátrico de Coimbra
e-mail: sofia.andrea@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A introdução das vacinas conjugadas contra os gérmenes mais frequentes contribuiu para uma diminuição da incidência de meningite bacteriana, mantendo contudo considerável morbilidade em idade pediátrica.
Objectivo: Caracterização dos casos de meningite bacteriana internados num Hospital Central.
Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças com meningite bacteriana, internadas entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2007.
Resultados: Foram analisados 87 casos de meningite bacteriana, dos quais 66% eram do sexo masculino. A mediana de idades foi 1 ano e 8 meses. Sessenta e três por cento dos casos ocorreram na primeira metade do período de estudo. As bactérias mais frequentemente implicadas foram: *S.pneumoniae* (21%), *H. influenzae* (9%) e *N. meningitidis* (8%). No primeiro mês de vida todas as crianças foram tratadas com associação de antibióticos. Para além dos 3 meses o antibiótico de primeira escolha foi o Ceftriaxone (74%). Trinta e cinco crianças (40%) apresentaram complicações na fase aguda, sendo as convulsões a mais frequente em todas as idades. Quatro crianças faleceram (4,6%).
Conclusões: Verificou-se uma diminuição do número de meningites bacterianas registadas, sobretudo devida à redução importante das meningites por *H. influenzae*. O agente etiológico mais frequente foi o *S. pneumoniae*. A taxa de complicações agudas foi elevada, principalmente no período neonatal.

Palavras-chave: meningite bacteriana, gérmenes, antibioterapia

/ *Abstract*

Background: The introduction of conjugate vaccines against the main bacteria contributed to decrease the incidence of bacterial meningitis; however, its morbidity remains an important point of concern in paediatric age.
Aim: To analyse the cases of bacterial meningitis admitted to a paediatric central hospital.
Methods: Retrospective review of the notes of children admitted with bacterial meningitis, from January 1994 to December 2007.

Results: Eighty seven medical records were analysed, 66% of which were male. The median age was 1 year and 8 months. Sixty three per cent of the cases occurred in first half of the study period. The most frequent isolated microrganisms were: S. pneumoniae (21%), H. influenzae (9%) and N. meningitidis (8%). In the first month of life all children received treatment with association of antibiotics. Beyond three months of age, the first choice antibiotic was Ceftriaxone (74%). Thirty five children (40%) presented acute complications, with seizures being the most frequent in all ages. Four children died (4,6%).

Discussion: There was a reduction in the number of registered bacterial meningitis, especially given the decline of meningitis caused by H. influenzae. The most common aetiological agent identified was S. pneumoniae. The acute complications were frequent, mainly in neonatal period.

Key-words: *bacterial meningitis, bacteria, antibiotherapy*

/ Introdução

A Meningite Bacteriana (MB) é uma doença infecciosa grave, ainda com importante morbilidade em idade pediátrica. A vacinação contra os gérmenes mais frequentemente implicados tem alterado a epidemiologia desta infecção [1]. A *Neisseria meningitidis* e o *Streptococcus pneumoniae* são actualmente os principais agentes etiológicos [2], este último associado mais frequentemente à ocorrência de sequelas graves [2,3]. No entanto, outros factores contribuem para o prognóstico, nomeadamente a idade e a ocorrência de complicações na fase aguda. Entre as sequelas mais frequentes destaca-se o défice auditivo, lesões vasculares com consequente parésia e hidrocefalia. Contudo, estão muitas vezes presentes défices intelectuais mais subtis que implicam um acompanhamento diferenciado e prolongado [4-7].

O presente trabalho teve como objectivo analisar retrospectivamente os casos de MB diagnosticados e/ou tratados no nosso hospital nos últimos catorze anos, incidindo sobretudo em dados epidemiológicos, terapêutica e evolução. Pretende-se também fornecer uma perspectiva evolutiva relativamente à realidade da MB antes e depois da introdução das vacinas contra os principais agentes etiológicos.

/ Material e métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças com o diagnóstico de MB, internadas no nosso hospital no período de Janeiro de 1994 (ano em que teve início o processo de informatização clínica no nosso hospital), a Dezembro de 2007 (catorze anos). Foram incluídos na análise os casos cuja clínica e exames complementares eram compatíveis com o diagnóstico de MB, definida por um dos seguintes critérios laboratoriais: isolamento de gérmen no líquido cefalorraquídeo (LCR) e/ou detecção de antigénios bacterianos no LCR (aglutinação em látex, imunoeletroforese); ou pleocitose do LCR (>5 células; >25 células no período neonatal) associada a hiperproteinorráquia (proteínas >45mg%) e/ou hipoglicorráquia (glicose no LCR < 2/3 do valor da glicemia); ou hemocultura positiva e pleocitose do LCR associada a hipoproteinorráquia e hipoglicorráquia. Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, distribuição anual e sazonal, proveniência, etiologia, identificação de gérmen e antibiograma, tratamento e complicações agudas. A avaliação das sequelas não foi incluída nesta análise.

Para a análise estatística foi usado o programa Excel 2003 para Windows.

Efectuou-se a comparação dos resultados com os dados de dois estudos realizados em hospitais distritais (Braga e Leiria).

/ Resultados

Nos últimos catorze anos foram diagnosticados e/ou tratados no nosso hospital 106 casos de MB. Excluíram-se desta análise nove casos de crianças com meningite recorrente e dez situações de MB em crianças com derivação ventrículo-peritoneal.

O estudo incidiu sobre um total de 87 casos de MB, 66% (57) do sexo masculino. As suas idades oscilaram entre os cinco dias e os onze anos, com uma média de dois anos e nove meses e mediana de um ano e oito meses. Oito crianças tinham idade inferior a 1 mês (9%); dez tinham entre 1-3 meses (12%) e 69 tinham mais de 3 meses (79%).

Registaram-se em média seis casos/ano, com um mínimo de um caso em 2003 e um máximo de catorze casos em 1999. Sessenta e três por cento das MB ocorreram nos primeiros sete anos do estudo (1994-2000), correspondentes à era pré-vacinal. Verificou-se uma maior incidência de casos entre os meses de Dezembro e Maio (62% dos casos). Relativamente à proveniência, 48% das crianças foram trazidas ao Serviço de Urgência vindas directamente do domicílio, 31% (27 crianças) foram transferidas de outro hospital (16/27 na primeira metade do estudo) e 18% foram enviadas pelo Médico Assistente.

A punção lombar (PL) foi realizada em todas as crianças. Trinta e sete crianças (43%) receberam antibiótico antes da realização da PL; a 27 o antibiótico foi prescrito no ambulatório, antes da admissão hospitalar; em dez, pela instabilidade clínica inicial, a PL foi efectuada depois de iniciada antibioterapia em regime de internamento. Não foi possível identificar o agente etiológico em 48% dos casos. Foi isolado o gérmen em cultura em 33 (49%) dos 68 casos. A pesquisa de antigénios capsulares bacterianos foi efectuada em 52 casos, sendo positiva em catorze (27%), permitindo o diagnóstico etiológico adicional em oito casos, nos quais a cultura de LCR foi negativa ou não foi efectuada. Em quatro casos a identificação do gérmen foi possível através da hemocultura. Os gérmenes mais frequentemente implicados foram o *S. pneumoniae* em 18 casos (21%), o *H. influenzae* em oito casos (9%) e a *N. meningitidis* em sete casos (8%) **(Figura 1)**. Em quatro crianças com vacinação para o *H. influenzae* tipo b foi isolada esta bactéria, mas em nenhum dos casos foi tipificada – duas crianças de cinco e seis anos, em 2001 e 2006 respectivamente, com esquema de vacinação completo; uma criança de cinco meses, em 1997, apenas com uma dose de vacina; e uma criança de seis meses, em 2002, com duas doses de vacina. Em duas crianças com vacina conjugada pneumocócica heptavalente foi isolada esta bactéria, tendo sido identificado um serotipo não vacinal em ambas (7F). Dos restantes casos, naqueles em que foi possível apurar informação acerca do estado de vacinação, as crianças não estavam imunizadas para o agente causal. A distribuição dos gérmenes isolados ao longo dos anos é apresentada na **Figura 2**.

Ao analisarmos a distribuição de gérmen por grupo etário **(Figura 3)**, no primeiro mês de vida os gérmenes implicados foram: *Streptococcus* do grupo B, *Streptococcus bovis* tipo B, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Gemella morbillorum*; no grupo etário entre um e três meses começa a identificar-se o *S. pneumoniae* como agente causal, tornando-se este notoriamente predominante acima dos três meses. Das crianças transferidas de outros hospitais e nas quais foi isolado gérmen, identificou-se principalmente *S. pneumoniae* (6/16 crianças).

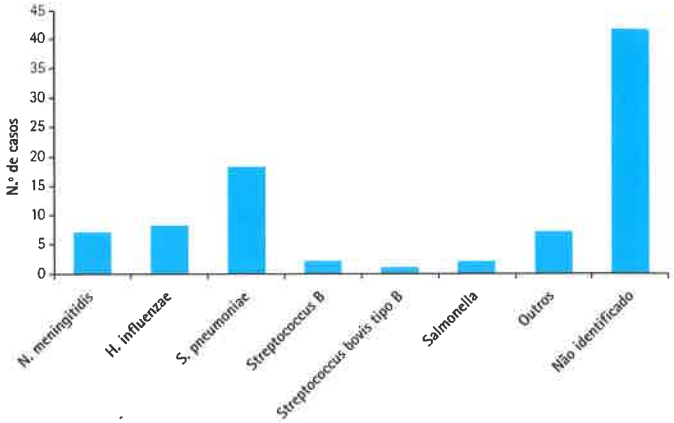


Figura 1 - Etiologia das meningites bacterianas: 1994-2007

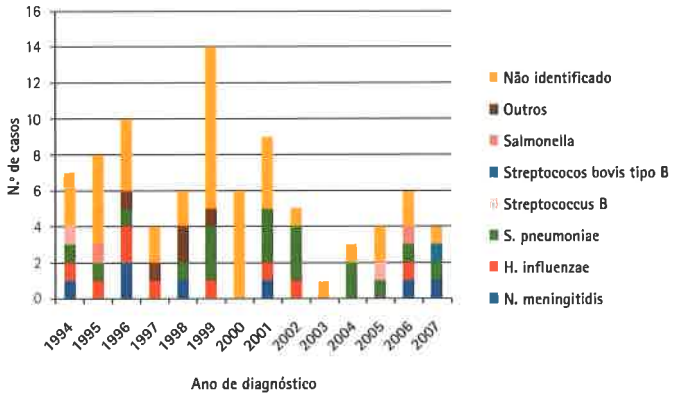


Figura 2 - Distribuição de gérmen por ano

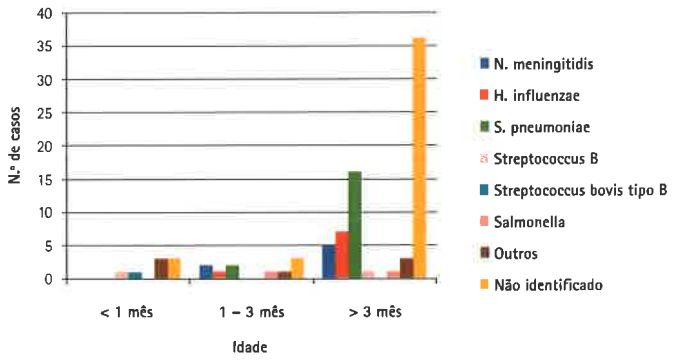


Figura 3 - Distribuição de gérmen por grupo etário

QUADRO I – DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E MICROBIOLÓGICOS DE MENINGITE BACTERIANA EM TRÊS HOSPITAIS

	Coimbra HP	Leiria HSA	Braga HSM
Período estudo	1994-2007 (14A)	1994-2005 (12A)	2000-2006 (7A)
n	87	49	42
Idade (mediana)	1A 8M (5D-11A)	3A (4M-14A)	2A (3M-17,5ª)
Cultura LCR +	49%	76%	78,6%
Antibiótico prévio	35	?	?
Gérmenes:			
N. meningitidis	8%	48%	66,7%
S. pneumoniae	21%	12%	21,3%
H. influenza	9%	12%	0%
Tratamento (%)	Ceftriaxone 61%; Ceftriaxone + Vancomicina 15%	Ceftriaxone 83,7%; Ceftriaxone + Vancomicina 12%	Ceftriaxone 97,6%; Ceftriaxone + Vancomicina 7%
Complicações	35 (40%)	4 (8,2%)	13 (31%)
Morte	4 (4,6%)	0	1 (2,4%)

Ao longo dos anos houve uma diminuição do número de MB, mantendo-se, no entanto, relativamente estável, o número de casos provocados pelos agentes etiológicos principais, nomeadamente *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* (**Figura 2**). A partir do ano de 2001 foram apenas identificadas *N. meningitidis* do serogrupo B (previamente a serotipagem não era realizada de forma sistemática). Dos *S. pneumoniae* isolados em cultura de LCR e/ou hemocultura e para os quais foi possível ter acesso ao antibiograma (*n=14*), seis apresentavam susceptibilidade intermédia à penicilina, sendo todos susceptíveis ao ceftriaxone/cefotaxime e à vancomicina. Nos casos de *N. meningitidis* (n=4) e de *H. influenzae* (n=4) em que foi conhecido o antibiograma não havia resistências ao ceftriaxone/cefotaxime.

A maioria das crianças recebeu tratamento antibiótico em monoterapia (62%), tendo sido excepção o primeiro mês de vida. Neste grupo etário todas as crianças foram tratadas com associação de antibióticos, sendo a mais frequente ampicilina e cefotaxime (4) ou aminoglicosídeo (2). O antibiótico mais frequentemente utilizado foi o ceftriaxone (61%), principalmente nas crianças com mais de três meses e maioritariamente em monoterapia (73%). A vancomicina foi usada como terapêutica inicial em associação ao ceftriaxone, até se conhecer o antibiograma, apenas em quatro casos: numa criança com ruptura de mielomeningocelo, numa criança com traumatismo cranioencefálico prévio e fístula de LCR, num recém-nascido com choque séptico associado e numa criança previamente saudável. Nos casos restantes, em que foi usada vancomicina, a sua associação deveu-se a agravamento clínico e/ou laboratorial e/ou imagiológico (evidência de abcesso ou derrame subdural na TAC-CE). A dexametasona foi utilizada como terapêutica coadjuvante em 25 crianças, principalmente nas MB por *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* e sobretudo nos primeiros anos do estudo (depois de 2002 foi apenas associada num caso).

Houve complicações na fase aguda da doença em 35 crianças (40%), sendo mais frequentes no primeiro mês de vida, em seis das oito crianças deste grupo etário. As complicações mais comuns foram: convulsões (21), coma (5), hidrocefalia (5), abcesso cerebral (4), hemiparésia (4), derrame subdural (3), encefalite (3), paragem cardio-respiratória (3), outras (20), tais como: encefalite, empiema subdural e síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética. A maioria das crianças (85%) teve alta para o domicílio. Faleceram quatro crianças (4,6%): uma de cinco anos com meningite por *S. aureus* meticilino-resistente, na sequência de herniação transtentorial; uma de doze meses, sem identificação de gérmen, num contexto de púrpura fulminante e choque séptico; uma de dois meses com meningite por *Salmonella spp*; e uma criança de 16 dias com ruptura de mielomeningocelo e MB por *Pseudomonas aeruginosa*.

A comparação dos resultados deste estudo com os de Braga [10] e Leiria [11] relativamente a dados sócio-demográficos, epidemiológicos e clínicos, é apresentada no **Quadro I**.

/ Discussão e Conclusões:

A MB continua a ser uma causa frequente de morbilidade na criança, cujas consequências se estendem muito para além do período agudo de doença [4,7,8]. Registou-se contudo uma diminuição do número de casos de MB diagnosticados e/ou tratados nos últimos anos (63% dos casos ocorreram na primeira metade do estudo). Para tal contribuiu não apenas a introdução de novas vacinas, mas provavelmente uma referenciação menos frequente dessas crianças para a nossa instituição (foram transferidas de outro hospital 27 crianças, 16 delas na primeira metade do estudo).

O grupo etário predominante foi o das crianças com mais de três meses (79%).

Todos os casos foram submetidos a PL, destacando-se a baixa taxa de isolamento de gérmen (49%), quando comparados com dados de estudos similares [8-10]. Como referido por alguns autores,

uma explicação para este facto poderá estar na grande percentagem de crianças que efectuou antibioterapia prévia à realização de PL [2,3,8]. Apesar de tudo, verificou-se uma maior percentagem de isolamento de gérmen na cultura de LCR na segunda metade do estudo (43,6% *vs* 66,7%), o que poderá dever-se a um esforço para a optimização das condições técnicas. A identificação de antigénios bacterianos capsulares e a hemocultura permitiram a identificação adicional do gérmen etiológico em algumas das situações nas quais a cultura de LCR foi negativa ou não foi efectuada. O *S. pneumoniae* foi o principal agente causal (21%), o que difere de outros estudos nacionais e internacionais, nos quais o agente mais frequentemente identificado na era pós-vacinal é a *N. meningitidis* [3,9-11].

Embora seja reduzido o número de gérmenes e respectivos antibiogramas, destaca-se a baixa taxa de resistência aos antibióticos comummente usados no tratamento das bactérias mais frequentemente implicadas, nomeadamente ausência de resistência do *S. pneumoniae* a da *N. meningitidis* às cefalosporinas de 3.ª geração.

A antibioterapia foi orientada pelo factor idade e provável agente etiológico implicado. Deste modo, no primeiro mês de vida e em algumas crianças com idade entre um e três meses foi usada uma associação de antibióticos, nomeadamente a ampicilina e o cefotaxime ou um aminoglicosídeo; e em crianças acima dos três meses foi usado mais frequentemente o ceftriaxone. Recorreu-se à associação de vancomicina sobretudo em situações de agravamento clínico, laboratorial ou imagiológico no decurso da doença. Motivados pela elevada taxa de resistência do *S. pneumoniae* aos β-lactâmicos nalguns países, alguns autores advogam a associação inicial de vancomicina ao ceftriaxone, sendo descontinuada após conhecimento do antibiograma [2].

O uso de dexametasona como terapêutica coadjuvante na MB reveste-se de controvérsia [12,13]. Alguns estudos demonstraram benefício, sobretudo em situações de meningite pneumocócica fora do período neonatal [3,13,14]. Contudo, um estudo observacional multicêntrico recente mostrou ausência de melhoria em termos de sobrevida em crianças com MB, independentemente da idade e da etiologia [15]. Os autores são unânimes relativamente à necessidade de mais estudos que possam demonstrar o benefício da corticoterapia adjuvante, sobretudo em subgrupos específicos de doentes [15-18].

Nas duas décadas abrangidas pelo estudo assistiu-se à introdução no mercado e no Programa Nacional de Vacinação (PNV) de vacinas conjugadas contra os principais agentes causais. À semelhança do que foi observado noutros países, verificou-se uma redução da MB por *H. influenzae* após a adopção da vacinação universal anti-Hib em 2000 em Portugal [1,9,19]. Na série de Braga, referente na totalidade à era pós-vacinal, não foram registadas MB devidas a este agente etiológico [10]. Relativamente à vacina anti-meningococo C (comercializada em 2001 e introduzida no PNV em 2006) não foram registados casos de MB devidos a este serogrupo a partir do ano 2000. O impacto da vacina anti-pneumocócica heptavalente (comercializada desde 2001 e não incluída no PNV), ainda não foi tão evidente no nosso estudo, mantendo-se o número de MB causadas por este gérmen relativamente estável ao longo dos anos, no entanto a pequena dimensão da amostra limita esta avaliação. Nenhuma criança vacinada teve identificação de um serotipo vacinal.

A meningite bacteriana na baixa idade é motivo adicional de preocupação, atendendo às consequências nefastas numa faixa etária não abrangida ainda pelo esquema de vacinação e causada por gérmenes para os quais ainda não há vacinas disponíveis. A administração de antibioterapia intra-parto às mulheres de alto risco contribuiu para a redução da doença provocada pelo *Streptococcus* tipo B, no entanto revela-se ineficaz para os casos de início tardio [2].

A taxa de complicações agudas, onde predominaram as convulsões bem como a taxa de mortalidade está de acordo com a verificada noutros estudos semelhantes [2,3]. Em relação aos outros centros a nível nacional (Leiria e Braga), verificou-se uma taxa superior de complicações no nosso hospital, o que poderá estar relacionado com o facto de se tratar de um centro de referência para as situações que necessitam de cuidados mais diferenciados.

O facto de se tratar de um estudo retrospectivo impõe algumas limitações, pelo que se optou por não abordar as sequelas a longo prazo. São sobretudo frequentes o défice auditivo e o atraso de desenvolvimento, nomeadamente a nível da linguagem. Algumas destas sequelas podem ser rastreadas ainda durante o internamento ou no primeiro mês após a alta; no entanto, outras, como as alterações do comportamento e aprendizagem, mais subtis, exigem um acompanhamento mais prolongado, pelo menos até à idade escolar [5,7]. Apresenta-se contudo a experiência institucional da evolução da MB na criança antes e depois da introdução no nosso país de vacinas dirigidas aos principais agentes etiológicos.

A epidemiologia da MB sofreu profundas alterações na última década e perspectivam-se mudanças futuras face à comercialização de vacinas incluindo novos serotipos dos gérmenes mais frequentemente envolvidos.

/ Bibliografia

1. Dery M, R Hasbun, *Changing epidemiology of bacterial meningitis.* Curr Infect Dis Rep, 2007. 9: 301-7.

2. Sáez-Llorens X. *Bacterial meningitis in children.* The Lancet, 2003. 361(9375): 2139-2148.

3. Chavez-Bueno S, McCracken GH. *Bacterial meningitis in children.* Pediatr Clin North Am, 2005. 52(3): 795-810.

4. Pentland LM, Anderson VA, Wrennall JA. *The implications of childhood bacterial meningitis for language development.* Child Neuropsychol, 2000. 6(2): 87-100.

5. Oostenbrink R, Moons KGM, Moll HA. *Sequelae after Bacterial Meningitis in Childhood.* Scand J Infect Dis, 2002. 34: 379-382.

6. Dickinson FO, Perez AE. *Bacterial meningitis in children and adolescents: an observational study based on the national surveillance system.* BMC Infect Dis, 2005. 5: 103.

7. Anderson V, et al. *Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset.* J Pediatr Psychol, 2004. 29(2): 67-81.

8. Narkeviciute I, et al. *Aetiological diagnostics of acute bacterial meningitis in children.* Scand J Infect Dis, 2006. 38(9): 782-7.

9. Duque F, Xavier B. *Meningite Bacteriana: casuística de 1994-2005.* Saúde Infantil, 2006. 28(3): 7-13.

10. Sampaio B, Nunes S, Félix L, Antunes H. *Bacterial meningitis: 2000-2006 São Marcos Hospital Experience.* In: editores do livro de resumos. Livro de resumos ESPID, 2007.

11. Bingen E, et al., *Bacterial meningitis in children: a French prospective study.* Clin Infect Dis, 2005. 41(7): 1059-63.

12. Yogev R, Guzman-Cottrill J. *Bacterial meningitis in children: critical review of current concepts.* Drugs, 2005. 65(8): 1097-112.

13. Van de Beek D, et al. *Corticosteroids for acute bacterial meningitis.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): CD004405.

14. Chaudhuri A. *Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis.* Lancet Neurol, 2004. 3(1): 54-62.

15. Mongelluzzo J, Mohamad Z, Have TR, et al. *Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis.* JAMA. 2008; 299: 2048-2055.

16. Taha M-K, Alonso J-M. *Corticosteroids for bacterial meningitis.* N Engl J Med. 2008; 358: 1400.

17. Sibery GK, McMillan JA. *Corticosteroids for bacterial meningitis.* N Engl J Med. 2008; 358: 1400.

18. Scarborough M, Gordon S, Peto T. *Corticosteroids for bacterial meningitis.* N Engl J Med. 2008; 358: 1401.

19. Makwana N, Riordan FA. *Bacterial meningitis: the impact of vaccination.* CNS Drugs, 2007. 21(5): 355-66.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Osteomielites – Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra: 2000- 2007

Osteomyelitis – Clinical data from Coimbra Pediatric Hospital: 2000-2007

/ **Ana Isabel Cordeiro**[1] / **Paulo Coelho**[2] / **Gabriel Matos**[3] / **Fernanda Rodrigues**[1]

[1] Interna Complementar de Pediatria, no Hospital Pediátrico de Coimbra
[2] Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Radiologia do Hospital Pediátrico de Coimbra
[3] Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Ortopedia do Hospital Pediátrico de Coimbra
[4] Assistente Hospitalar, Unidade de Infecciologia do Hospital Pediátrico de Coimbra

Correspondência:
Ana Isabel Nare Agostinho Cordeiro
Rua António Jardim, nº 171- 1º Esq
3000 Coimbra
e-mail: ainacordeiro@gmail.com
Telemóvel: 96 6634137

/ Resumo

Introdução: Os ossos e as articulações são locais importantes de infecção bacteriana, por vezes com apresentação clínica variável e inespecífica.
O diagnóstico e o tratamento precoce destas infecções são muito importantes na prevenção das sequelas.
Objectivos: Caracterização clínica, laboratorial, imagiológica, terapêutica e da evolução das osteomielites internadas num hospital terciário.
Material e métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças internadas com o diagnóstico de osteomielite, durante o período entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2007 (8 anos).
Resultados: Foram incluídas 40 crianças, 27 (68%) do sexo masculino, sendo a mediana de idades 6 anos. A mediana do número de casos/ano foi de 5 (4-7).
O intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e a observação no Serviço de Urgência foi superior a uma semana em 55% das crianças. As manifestações clínicas mais frequentes foram a dor (93%), os sinais inflamatórios (68%) e a febre (50%). As principais localizações foram o fémur (38%), a tíbia (20%) e o calcâneo (13%). A leucocitose estava presente em 19% dos casos, estando a proteína C reactiva elevada em 36% e a velocidade de sedimentação em 81%.
Foram isolados 8 *Staphylococcus aureus* Meticilino-Susceptível, 1 *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente, 1 *Pasteurela multocida*, 1 *Candida albicans* e 1 *Serratia marcescens*.
O diagnóstico foi efectuado pela radiografia em 46% dos casos e pela cintigrafia em 33%.
O antibiótico de escolha em 53% das crianças foi a flucloxacilina e em 40% o cefuroxime, sendo a duração do tratamento endovenoso superior a uma semana em 58% dos casos. Em 11 crianças (28%) foi necessária cirurgia e em 4 casos (10%) surgiram complicações tardias.
Comentários: O diagnóstico de osteomielite nem sempre é fácil. Na nossa série os leucócitos e a proteína C reactiva estavam elevados em menos de metade dos casos. Apesar do pequeno número de isolamentos, o *S. aureus* foi o gérmen mais frequentemente identificado. A flucloxacilina foi o antibiótico mais utilizado.
O cefuroxime foi o segundo, embora a sua prescrição tenha diminuído nos últimos

anos. O tratamento endovenoso foi prolongado. Na maioria dos casos houve uma boa evolução.

Palavras-chave: meningite bacteriana, gérmenes, antibioterapia

/ Abstract

Introduction: *Bone and joints are important sites of bacterial infections, sometimes with variable and non-specific clinical presentations. Early recognition and prompt institution of therapy of these infections are very important to prevent sequelae.*
Aim: *To characterise clinical, laboratorial and imaging data, treatment and evolution of osteomyelitis cases admitted at a tertiary hospital.*
Methods: *Retrospective review of medical records of children with osteomyelitis, from January 2000 to December 2007 (8 years).*
Results: *A total of 40 children were included, 27 (68%) were male with a median age of 6 years. The median of cases/year was 5 (4-7).*
Time between the first symptoms and observation at the Emergency Service was more than one week in 55% of the children. The most important presentation symptoms/signs were pain (93%), inflammatory signs (68%) and fever (50%). Signs were in femur in 38% of the cases, in tibia in 20% and in 13% in calcaneo. Elevated leukocyte count was present in 19% of the cases, high C-reactive protein in 36% and erythrocyte sedimentation rate in 81%.
Eight Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, *1 Methicillin-resistant* Staphylococcus aureus, *1* Pasteurella multocida, *1* Candida albicans *and 1* Serratia marcescens *were identified.*
Diagnosis was made by X-ray in 45% and by cintigraphy in 33% of the children. The antibiotic of choice was flucloxacillin in 53% of the cases and cefuroxime in 40%, with intravenous treatment lasting more than one week in 58%. Eleven children (28%) needed surgery and 4 cases (10%) had late complications.
Comments: *Osteomyelitis diagnosis is not always easy. In our study leukocytosis and C reactive protein were high in less than half cases. Although we isolated few microorganisms, S. aureus was the most frequent one. Flucloxacillin was the most frequently prescribed antibiotic. Cefuroxime was the second but less prescribed in the lasts years. Intravenous treatment was long, as the time of admission. Most cases had good outcome.*

Key-words: *Osteomyelitis,* Staphylococcus aureus, *flucloxacillin, cefuroxime*

/ Introdução

A osteomielite é uma infecção da cortical e da medular do osso, localizando-se habitualmente na esponjosa da metáfise dos ossos longos (fémur e tíbia). Pode acompanhar-se de infecção do espaço articular se a metáfise afectada está dentro da cápsula articular. Nos lactentes, por questões relacionadas com particularidades da irrigação epifisária pode estar atingida a epífise e a articulação respectiva. É mais frequente em crianças com idades inferiores a 5 anos e do sexo masculino [1,2]. A infecção na maior parte dos casos é hematogénea, embora também possa ocorrer a partir de uma porta de entrada (lesões cutâneas ou acessos venosos) ou de infecções circundantes [1-3].

A apresentação clínica é variável e por vezes inespecífica. Habitualmente caracteriza-se por febre, sinais inflamatórios, dor localizada e diminuição da mobilidade do membro afectado.

Os microrganismos responsáveis variam em função da idade da criança e da sua situação imunológica, no entanto, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é o agente responsável pela maioria destas infecções, constituindo entre 70-90% do total dos isolamentos [4,5]. Actualmente estão descritos cada vez mais casos de infecções músculo-esqueléticas em que se identificam *S. aureus* Meticilino-Resistente (SAMR) adquiridos na comunidade [5-8]. Nos últimos anos a *Kingella kingae* tem também sido identificada, principalmente em crianças com idades inferiores a 3 anos. Coloniza a orofaringe e pode originar bacteriémia [9,10]. O *Haemophylus influenzae* tipo b, agente importante até à introdução da vacina, é muito raro actualmente, podendo afectar crianças menores que 2 meses ou não vacinadas. O *Streptococcus pneumoniae* continua a ser um agente importante em crianças menores do que 5 anos e o *Streptococcus pyogenes* em doentes com varicela ou outras lesões cutâneas.

O objectivo deste estudo foi a caracterização clínica, laboratorial, imagiológica, terapêutica e a evolução das osteomielites internadas num hospital terciário.

/ Material e métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças internadas com o diagnóstico de osteomielite, de 1 de Janeiro de 2000 a 31 de Dezembro de 2007 (8 anos).

Definiu-se osteomielite aguda hematogénea/artrite séptica como a associação de pelo menos dois dos seguintes critérios: 1) sinais clínicos sugestivos e/ou característicos e sintomas de infecção óssea/articular com duração <2 semanas; 2) hemocultura ou cultura tecidular positiva; 3) pus no aspirado ósseo/articular; 4) achados imagiológicos típicos (edema dos tecidos moles, reacção perióssea, destruição óssea); 5) resolução com antibioterapia adequada [4].

Foram excluídos 4 casos com o diagnóstico de osteomielite crónica.

As variáveis analisadas foram: idade e sexo, data de início dos sintomas, data da primeira observação no Serviço de Urgência (SU) e data do diagnóstico, manifestações clínicas, antecedentes relevantes, avaliação laboratorial e imagiológica, gérmenes identificados, tratamento, duração do internamento e complicações.

Os exames imagiológicos foram retrospectivamente analisados por radiologista, sem conhecimento prévio da história clínica do paciente.

/ Resultados

Foram incluídas 40 crianças, 27 (68%) do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 16 anos (mediana 6 anos).

Houve uma distribuição do número de casos/ano relativamente constante ao longo do período do estudo, sendo a mediana de 5 casos/ano (4-7).

Os principais factores de risco foram: cirurgia osteoarticular/fractura recente (6), traumatismo (3), artrite (2), picada de prego (2) e antecedentes de osteomielite (1).

O intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e a primeira observação no SU foi inferior a uma semana em 45% das crianças, entre uma e duas semanas em 20% e superior a 2 semanas em 35%. O intervalo de tempo entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico foi em média de 12 dias (1-32 dias).

Relativamente à clínica, 93% apresentavam dor, 68% sinais inflamatórios locais e 50% febre, como uma das manifestações iniciais. Nove crianças (23%) apresentavam clínica de artrite associada.

Em 38% dos casos as manifestações clínicas localizavam-se no fémur, em 20% na tíbia e em 13% no calcâneo. Num dos casos a localização foi multifocal, com focos bilaterais nos fémures.

Quanto aos parâmetros analíticos na admissão, efectuados em média ao 10.º dia (1-40 dias) após início das queixas, constatou-se leucocitose (>15000/uL) em 19% (7/37) dos casos. A proteínas C reactiva (pCr) foi >5,0 mg/dl em 36% (13/36) e a velocidade de sedimentação (VS) >30mm/1ªH estava presente em 81% (26/32) dos casos.

Foi efectuada hemocultura em 28 casos e em 15 cultura do líquido articular/exsudado aspirado. Sob o ponto de vista microbiológico, isolaram-se 8 *S. aureus MS (SAMS)* (2 em hemocultura e os restantes em cultura do líquido articular/exsudado aspirado), 1 *SAMR* (criança sem factores de risco conhecidos), 1 *Pasteurella multocida* (picada de prego), 1 *Candida albicans* (antecedentes de artrite séptica por *Candida albicans* 1 mês antes deste internamento) e *1 Serratia marcescens* (diagnóstico posterior de Doença granulomatosa crónica), todos em cultura de exsudado.

Relativamente aos exames imagiológicos, em 18 crianças (45%) o diagnóstico foi efectuado pela radiografia, em 13 (33%) pela cintigrafia óssea e apenas num por ecografia e por cintigrafia (Tabela 1).

Das sete radiografias que apresentavam alterações inespecíficas, 71% foram efectuadas antes do 14.º dia de doença. Das que apresentavam alterações sugestivas do diagnóstico, 72% foram efectuadas depois do 7.º dia de doença.

TABELA 1 – EXAMES AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Exame	N.º exames efectuados	Data da realização	Com alterações inespecíficas	Com alterações sugestivas do diagnóstico
Radiografia	39	Mediana 7 dias 40 d)	7	18 (46%)
Cintigrafia	20	Mediana 2 dias (4- 41d)	6	13 (65%)
Ecografia	10	Mediana 7 dias (2- 16 d)	6	1 (10%)
RMN	4	6º, 9º, 18º, 21º dia	3	1 (25%)
TAC	4	4º, 8º, 9º, 17º dia	4	0

Foi efectuada biopsia da lesão em 7 casos que apresentavam TAC, RMN e cintigrafia com resultados inespecíficos e inconclusivos, permitindo o diagnóstico em 6 crianças.

Os antibióticos utilizados foram em 53% das crianças a flucloxacilina e em 40% o cefuroxime. Este último foi mais usado nos primeiros anos do estudo. Nos restantes casos foram prescritos a teicoplanina, o cefotaxime e a tobramicina.

A duração do tratamento endovenoso foi superior a uma semana em 60% dos casos, mediana 11 dias (2-48 dias). Apenas 20% dos doentes tiveram internamento inferior a uma semana, com uma mediana de 12 dias (1-50 dias).

Em 11 crianças (28%) foi necessária cirurgia (8 limpezas cirúrgicas, associadas aos agentes bacterianos descritos; 1 artrotomia, num doente com artrite séptica; 1 fistulectomia; 1 drenagem abcesso e 1 curetagem). Foram todos avaliados em consulta de seguimento. Apenas em 4 casos (10%) surgiram complicações tardias (1 coxa vara, 1 abcesso da sutura, 1 abcesso/sequestro e 1 contractura).

/ Discussão

Os critérios de diagnóstico de osteomielite aguda hematogénea/artrite séptica (OAH/AS) usados neste trabalho são semelhantes aos definidos na literatura [4]. Embora os números sejam relativamente pequenos, têm-se mantido estáveis ao longo dos anos.

Verificou-se que a procura de cuidados médicos em 55% dos casos ocorreu com mais de 1 semana de evolução das queixas. A dor (93%) e os sinais inflamatórios (60%) foram a clínica de apresentação mais frequente, sendo o diagnóstico efectuado em média 12 dias após o início dos sintomas. Tais resultados estão de acordo com os encontrados na literatura [1,2].

Os principais estudos analíticos efectuados para diagnóstico e seguimento da resposta à terapêutica são a contagem leucocitária, a pCr e a VS. No entanto, não há nenhum estudo laboratorial específico para o diagnóstico de OAH/AS e muitas vezes são encontrados valores normais [1,2,11], tal como verificamos numa elevada percentagem de casos na nossa amostra. Valores elevados de pCr na altura do diagnóstico podem estar associados a sequelas [1].

O estudo microbiológico, por meio dos exames de cultura (sangue, aspirado ósseo/articular, material de ressecção, pus), é de extrema importância na identificação do agente microbiológico responsável pela infecção e na escolha da antibioterapia específica [1-3,11]. É referido que a hemocultura é positiva em 50-80% dos casos [1], valor muito superior ao encontrado na nossa série (2/28, ou seja, 7%).
A proporção de identificação de gérmen em material obtido por punção e aspiração óssea ocorreu em 67% (10/15), valor semelhante ao descrito na literatura [2,3].
No nosso estudo, globalmente, apenas em 30% (12) dos casos foi possível a identificação do agente etiológico, e tal como noutras séries, o *S. aureus* foi o gérmen mais frequentemente isolado.
Num dos doentes, com 2 meses de idade e com clínica de osteomielite localizada ao 4.º dedo da mão, foi isolado um *Serratia marcescens*. Pelo facto de ser um gérmen pouco frequente e pela gravidade do caso, foi feito um rastreio imunológico, tendo sido diagnosticado um défice na função oxidativa dos neutrófilos e efectuado o diagnóstico de doença granulomatosa crónica.

A radiografia simples pode ser normal nos primeiros 10-14 dias [1,2,12]. É particularmente útil para excluir outras patologias, nomeadamente fracturas e tumores.
A ecografia dos tecidos moles permite-nos uma visualização dos abcessos, descolamentos periósteos e derrames articulares [1,2,12]. A cintigrafia óssea com Tc99m é o exame mais sensível nas primeiras 24-48 horas após início dos sintomas (sensibilidade 80-100%) [1].
No entanto, tem uma baixa especificidade e não é útil como critério evolutivo, pois as alterações podem persistir durante meses. É particularmente útil no diagnóstico das osteomielites multifocais, é um exame mais barato que a RMN e não necessita de sedação [1]. A RMN também é útil em fases muito precoces, com uma sensibilidade de 92-100% [1], sendo a técnica de eleição nas osteomielites da coluna vertebral e no diagnóstico diferencial entre osteomielite aguda e crónica [2,12]. Detecta também as alterações dos tecidos moles, pelo que ajuda no diagnóstico diferencial entre celulite e osteomielite. A TAC pode ser normal no início do quadro, tem uma baixa especificidade e sensibilidade mas permite a exclusão de outros diagnósticos diferenciais [2,12].

No nosso estudo a maioria dos diagnósticos foi efectuado após realização



da radiografia (45%) e da cintigrafia óssea (33%), realizadas em média ao 10.º dia e 7.º dias, respectivamente. A biopsia permitiu o diagnóstico em 6 dos 7 casos com restantes exames inconclusivos.

Até à identificação do gérmen, o tratamento deve ser iniciado empiricamente por via endovenosa, de acordo com a idade do doente, factores de risco e microrganismos mais prováveis, ajustando-se posteriormente de acordo com os resultados da cultura e do antibiograma. Sendo o *S. aureus* o gérmen mais frequentemente isolado, a flucloxacilina deve ser o antibiótico de primeira escolha, podendo ser alternativas as cefalosporinas de primeira geração ou a clindamicina [1,2,14]. Entre nós a flucloxacilina foi o antibiótico mais vezes prescrito. Ao longo dos anos não temos assistido na nossa Instituição ao aumento do número de infecções por SaMR e as resistências à clindamicina e às cefalosporinas de primeira geração são também baixas (dados não publicados). O cefuroxime foi muito utilizado, embora a sua prescrição tenha diminuído nos últimos anos. Tal facto poderá estar relacionado com a vacinação contra o *Haemophylus influenzae tipo b* e seu progressivo desaparecimento. Estudos recentes propõem uma diminuição na duração do tratamento endovenoso, sendo referidos 5-10 dias e se melhoria clínica e analítica significativas, passar a terapêutica oral, num total de 4 a 6 semanas, e sempre que as condições do doente permitam assegurar manutenção da mesma no domicílio. O encurtamento do tratamento endovenoso está associado a uma diminuição das complicações associadas ao uso prolongado de catéteres, redução dos custos e a uma maior comodidade para o doente, com igual eficácia clínica e sem aumento das complicações/sequelas [5,13-15].

O número de casos de osteomielite tem-se mantido relativamente estável. Mais de metade das crianças recorreram ao SU com mais de uma semana de manifestações clínicas, sendo a dor e os sinais inflamatórios os mais frequentes. O diagnóstico foi efectuado em 45% dos casos pela radiografia, em 33% pela cintigrafia e em 15% por biopsia.

Apesar do pequeno número de isolamentos, o *S. aureus* foi o gérmen mais frequentemente identificado. Todos os esforços deverão ser feitos para melhorar esta taxa de identificação etiológica, nomeadamente através do aumento do número de culturas efectuadas.

A flucloxacilina foi e deverá continuar a ser o antibiótico de primeira escolha, bem como a clindamicina ou as cefalosporinas de primeira geração. Apenas 28% das crianças necessitaram de cirurgia.

Baseada na literatura mais recente, o tratamento endovenoso e a duração total do tratamento poderão ser encurtados, com claros benefícios, sempre que sejam asseguradas condições para a manutenção do mesmo no domicílio.

/ Bibliografia:

1. Gutierrez K. "Osteomyelitis". In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 3rd Edition. Long S, Pickering L, Prober C (Eds). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2008

2. Hambleton S, Berendt A. "Bone and Joint Infections in children". In: *Hot Topics in Infection and Immunity in Children*1st Edition. Pollard A, McCracken Jr. G, Finn A (Eds). Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York, 2004

3. Moumile K, Merckx J, Ferroni A. "Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children"; *Acta Paediatric* 2005;94:419-422

4. Kao HC, Huang Y, Lin T. "Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children"; *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:260-265

5. Darville T, Jacobs R. "Management of acute hematogenous osteomyelitis in children". *Pediatr Infec Dis J* 2004;23:255-58

6. Cohen R, Grimprel E. "Child osteoarticular infections: statements and perspectives". *Arch Pediatr* 2007;14:79-80

7. Ferroni A. "Epidemiology and bacteriological diagnosis of paediatric acute osteoarticular infections". *Arch Pediatr* 2007;14:91-6

8. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishann A, Hulter K, et al. "Community-Acquired, Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* muscoloskeletal infections in children". *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):701-6

9. Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, Dagan R. "Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees". *Pediatrics* 2005;116:e206

10. Moumile K, Merckx J, Ferroni A. "Osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children: contribution of polymerase chain reaction to the microbiologic diagnosis". *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:837-9

11. Lorrot M, Fitoussi F, Bourrillon. "Laboratory studies in pediatric bone and joint infections". *Arch Pediatr* 2007;14:86-90

12. Azoulay R, Alison M, Adamsbaum C. "Imaging of child osteoarticular infections". *Arch Pediatr* 2007;14:113-121

13. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, et al. "Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review". *BMC Infect Dis* 2002; 2:16

14. Cohen R. "Shorten treatment of in children severe osteomyelitis". *Arch Pediatr* 2007;14:128-30

15. Daver NG, Shelburne SA, White AC Jr. "Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis". *J Infect* 2007;54:539-44

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Infecção neonatal por adenovírus. A propósito de dois casos

Neonatal adenoviral infection. On purpose of two cases

/ **Marta Grilo**[1] / **Gustavo Rocha**[2]
/ **Susana Nunes**[1] / **Maria Beatriz Guedes**[3]
/ **Hercília Guimarães**[4]

[1] Interna do Internato Complementar de Pediatria
[2] Assistente Hospitalar de Pediatria
[3] Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria
[4] Chefe de Serviço, Directora do Serviço de Neonatologia, Professora Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Serviço Neonatologia, Departamento de Pediatria
Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, Hospital de São João EPE, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:
Gustavo Rocha
Serviço de Neonatologia
Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança
Hospital de São João EPE – Piso 2
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202 - 451 Porto
Telefone: 22 551 21 00 ext: 1949
Fax: 22 551 22 73 / 22 502 57 66
e-mail: gusrocha@oninet.pt

/ Resumo

Os autores apresentam dois casos clínicos de infecção por adenovírus no recém-nascido de pré-termo, que ocorreram simultaneamente. Fazem uma breve revisão desta infecção no recém-nascido e salientam a necessidade do cumprimento rigoroso e prolongado das medidas de controlo de infecção necessárias numa unidade de cuidados intensivos neonatais.

Palavras-chave: Recém-nascido; pré-termo; adenovírus; medidas de controlo de infecção

/ *Summary*

Two simultaneous clinical cases of neonatal adenoviral infection in the preterm newborn are reported. The authors present a brief review of this infection in the neonate and highlight the need for strict and extended accomplishment of the infection control measures at neonatal intensive care units.

Key words: *newborn; preterm; adenovirus; infection control measures*

/ Introdução

A infecção por adenovírus é frequente nas idades pediátricas e resulta, habitualmente, em doença respiratória benigna [1,2]. No recém-nascido, a infecção por adenovírus é menos frequente, mas de maior gravidade, tendo sido fatal em muitos dos casos descritos na literatura [3-8]. No recém-nascido pré-termo a infecção torna-se ainda de maior severidade [9].

Nas unidades de cuidados intensivos neonatais, onde a maioria dos recém-nascidos internados são habitualmente de pré-termo, a infecção por adenovírus, pela sua severidade e risco de disseminação, torna-se altamente preocupante e pode associar-se a elevadas morbilidade e mortalidade [10].

Os autores apresentam dois casos clínicos de infecção por adenovírus no recém-nascido de pré-termo e fazem uma breve revisão, salientando os principais aspectos relacionados com esta infecção no recém-nascido internado em unidades de cuidados intensivos neonatais.

/ Descrição dos casos clínicos

Caso 1. Recém-nascido do sexo feminino, 27 semanas de idade gestacional, parto por cesariana, peso ao nascimento de 1010g, índice de Apgar 5/8. Iniciou síndrome de dificuldade respiratória com necessidade de suporte ventilatório nas primeiras 48 horas de vida. No 24.º dia de vida apresentou agravamento súbito do estado clínico com necessidade de suporte ventilatório e hemodinâmico. O rastreio séptico revelou anemia (10,9g/dL), leucopenia (2200 leucócitos/µL), trombocitopenia (53000 plaquetas/ µL) e proteína C reactiva (PCR) positiva (100mg/L). Iniciou tratamento com cefotaxime, vancomicina e amicacina. Pela co-existência de pais com infecção respiratória na Unidade, foi pedida a pesquisa de vírus nas secreções respiratórias e fezes. A pesquisa de antigénios de adenovírus, por imunocromatografia revelou-se positiva nas secreções respiratórias e fezes. Instituíram-se medidas de controlo de infecção. As hemoculturas revelaram-se negativas e suspendeu antibioticoterapia. A radiografia de tórax revelou ténue infiltrado difuso bilateral, que resolveu ao fim de cinco dias. A ecografia transfontanelar não revelou alterações. A criança foi extubada ao fim de seis dias, mantendo uma ligeira dificuldade respiratória durante alguns dias. Ocorreu melhoria clínica progressiva com alta aos 62 dias de vida, clinicamente bem.

Caso 2. Recém-nascido do sexo masculino, 28 semanas de idade gestacional, parto por cesariana, índice de Apgar 6/8, peso ao nascimento 975g. Após o nascimento desenvolveu doença de membranas hialinas com necessidade de ventilação mecânica até ao 13.º dia. Aos 18 dias de vida reiniciou dificuldade respiratória súbita, com agravamento clínico e quadro séptico com pneumonia, mostrando a radiografa de tórax um infiltrado difuso bilateral. O tratamento incluiu suporte ventilatório e hemodinâmico, correcção de desequilíbrios iónicos, meropenem, vancomicina e anfotericina B. Por ocorrer alguns dias após o caso clínico 1 (atrás descrito) foi feita a pesquisa de vírus nas secreções respiratórias e fezes, tendo sido isolado adenovírus apenas nas fezes. As hemoculturas foram negativas, pelo que suspendeu antibióticos. Observou-se recuperação clínica, tendo sido extubado ao fim de quatro dias. A ecografia transfontanelar não revelou alterações e a radiografia de tórax não mostrava alterações ao fim de sete dias após o início da doença. Instituíram-se medidas de controlo de infecção com isolamento de contacto e gotícula, pesquisa de adenovírus nas secreções e fezes a todos os RN internados, restrição na admissão de doentes, encerramento e desinfecção da unidade. O RN veio a falecer ao 30.º dia de vida no contexto de sépsis por *Klebsiella ornithinolytica*, não tendo sido autorizada a autópsia.

/ Discussão

A infecção por adenovírus ocorre com maior frequência em crianças de idades compreendidas entre os seis meses e os cinco anos, que habitualmente frequentam infantários, orfanatos ou outras instituições. A infecção associa-se mais frequentemente a doença respiratória e gastrenterite, embora manifestações cardíacas, neurológicas, cutâneas, oculares, urinárias e linfáticas ocorram frequentemente. A sintomatologia varia com o serótipo do vírus, idade da criança, nível socioeconómico e condições ambientais [9].

Actualmente são conhecidos 49 serótipos de adenovírus, imunologicamente distintos, que infectam o ser humano. Pertencem à família *Adenoviridae* e género *Mastadenovirus*. São vírus altamente estáveis, resistem a solventes lipídicos e mantêm actividade a um pH entre 2 e 10. À temperatura de uma sala são estáveis durante cerca de duas semanas e pelo menos 70 dias a uma temperatura de 4º C. A sua actividade é destruída pelo aquecimento a 56º C durante 30 minutos e pelo sulfato dodecil sódico a 0,25% [9].

As infecções congénitas e neonatais por adenovírus manifestam-se frequentemente por doença disseminada com envolvimento de múltiplos órgãos. As manifestações *major* incluem hepatite, hepato-esplenomegalia, pneumonia e trombocitopenia. Frequentemente a doença surge como um quadro de sépsis neonatal, como observado nos nossos recém-nascidos. A infecção gastrintestinal concomitante com a pulmonar provavelmente resulta da deglutição do vírus, pelo que é frequente o isolamento de serótipos predominantemente respiratórios nas fezes. O vírus pode persistir por um longo período no tracto digestivo inferior [9,10]. A conjuntivite por adenovírus pode ocorrer isoladamente ou associada a doença sistémica [11]. Um caso associado a derrame pleural congénito foi descrito em associação a adenovírus tipo 3 [12]. Towbin e colaboradores descreveram um caso de hidrópsia fetal não imune secundária a miocardite por adenovírus [13]. Num estudo efectuado por Couroucli e colaboradores foi verificada a associação entre infecção por adenovírus e displasia broncopulmonar [14].

As potenciais fontes de infecção para o recém-nascido incluem a transmissão horizontal (contacto e emissão de partículas pela mãe, outro familiar ou elemento hospitalar) e a vertical. A transmissão vertical é sugerida pela presença de sintomas na mãe antes ou imediatamente após o parto e pela evidência de sintomas no recém-nascido nos três primeiros dias de vida [9,10]. É possível a aquisição do vírus a partir do tracto genital materno. Estão descritos vários casos de infecção do tracto genital por adenovírus [11]. A conjuntivite por adenovírus pode surgir após exame oftalmológico por oftalmologista infectado [15]. Nos nossos casos não foi possível identificar a fonte de contágio, uma vez que não foi feita pesquisa de vírus nos pais e profissionais de saúde com sintomatologia respiratória que frequentavam a Unidade, aquando do surto epidemiológico. A estes foi instituído o uso de máscara e luvas.

Os factores que controlam a gravidade da infecção por adenovírus no recém-nascido permanecem desconhecidos, embora marcadas anomalias nos linfócitos do sangue periférico e no perfil de citocinas tenham sido documentados em infecções fatais após o período neonatal [16]. A variação na severidade pode ser dependente do

serótipo, uma vez que as infecções fatais têm sido mais frequentemente associadas a serótipos do sub-grupo B, possivelmente pela sua predilecção pelo tracto respiratório. É possível que infecções com serótipos do sub-grupo D resultem apenas em conjuntivite [11]. Não foi possivel identificar os serótipos nos casos descritos uma vez que a pesquisa do vírus foi realizada por imunofluorescência.

O diagnóstico de infecção por adenovírus pode ser efectuado por isolamento em meios de cultura apropriados ou por métodos de detecção de antigénios. Os métodos de identificação directa do adenovírus por radioimunoensaio, imunofluorescência e ELISA estão actualmente disponíveis na maioria dos centros. O método de PCR (*polymerase chain reaction*) para identificação do DNA também usado na detecção rápida da infecção por adenovírus, é particularmente útil em tecidos de biopsia e autópsia. A infecção aguda pode, também, ser diagnosticada por serologia, evidenciada pela elevação de IgM específica [9].

O tratamento da infecção por adenovírus no recém-nascido inclui medidas de suporte como hidratação adequada e controlo da febre. Nos casos mais graves, com insuficiência respiratória, torna-se necessário o recurso a ventilação mecânica. Pode ser necessário o uso de agentes inotrópicos e vasopressores na manutenção da estabilidade hemodinâmica, bem como a correcção de desequilíbrios glicémicos e electrolíticos. A administração endovenosa de imunoglobulina humana, ribavirina e de cidofovir já foram usadas com êxito na criança imunocomprometida, mas não há experiência no recém-nascido. As complicações bacterianas secundárias necessitam de tratamento específico e tendem a agravar o quadro clínico e o prognóstico, na maioria dos casos. Na conjuntivite por adenovírus existe o risco de infecção bacteriana secundária pelo que, na presença de exsudado, devem ser feitas culturas e tratamento tópico com antimicrobiano.

Embora raros, surtos de infecção por adenovírus em unidades de cuidados intensivos neonatais já têm sido descritos na literatura [10,15,17-20]. O ambiente das unidades de cuidados intensivos permite a fácil disseminação de agentes patogénicos como os vírus e têm sido observados casos secundários tanto em doentes como nos pais e prestadores dos cuidados de saúde [20]. A utilização inadequada ou a interrupção precoce das medidas de controlo permitem o reaparecimento de novos surtos dentro da mesma unidade, que se podem prolongar por um período de vários meses, afectando gravemente outras crianças bem como médicos e enfermeiros [10].

As medidas de controlo da infecção incluem o uso de bata, luvas e máscara por parte de qualquer pessoa que contacte com o doente infectado por adenovírus. Se possível, estes doentes devem ficar em quarto de isolamento ou afastados dos outros doentes da unidade. Devem ser restringidas as admissões e os novos doentes devem ficar, se possível, em zona separada. O exame oftalmológico requer o uso de bata, luvas e material adequadamente desinfectado. Os profissionais de saúde que apresentem doença respiratória e/ ou conjuntivite devem ser rastreados. Os profissionais de saúde infectados não devem trabalhar na unidade enquanto sintomáticos. Os outros recém-nascidos da unidade, quando sintomáticos ou perante agravamento



clínico devem ser rastreados e devem ser instituídas medidas de isolamento até se confirmar que não estão infectados[10].

Como numa unidade de cuidados intensivos neonatais é frequente haver recém-nascidos com agravamento do seu estado clínico por múltiplas razões, e porque é possível a existência de recém-nascidos assintomáticos, todos devem ser rastreados através da pesquisa de antigénios víricos nas secreções respiratórias e fezes [10].

O adenovírus pode permanecer nas superfícies da unidade durante semanas e ser intermitentemente eliminado nas fezes durante meses. Os recém-nascidos cujos rastreios permanecem positivos, sintomáticos ou não, devem manter medidas de isolamento até à alta hospitalar. É também possível que profissionais de saúde assintomáticos contribuam para a persistência do vírus na unidade[10].

Em conclusão, e com base nesta experiência, podemos afirmar que a infecção por adenovírus numa unidade de cuidados intensivos neonatais é altamente preocupante pelo risco de disseminação e pela gravidade clínica, podendo ser fatal. Envolve também o recurso a várias medidas de controlo de infecção que têm de ser mantidas por várias semanas de modo a assegurar a eliminação do vírus da unidade. Todos os recém-nascidos infectados, sintomáticos ou não, devem manter medidas de isolamento até à alta hospitalar.

/ Referências

1 - Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ. "Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome". *Am J Epidemiol* 1969; 90: 484 - 500.

2 - Herbert FA, Wilkinson D, Burchak E, Morgante O. "Adenovirus type 3 pneumonia causing lung damage in childhood". *Can Med Assoc* 1977; 116: 274 - 6.

3 - Abbondanzo SL, English CK, Kagan E, McPherson RA. "Fatal adenovirus pneumonia in a newborn identified by electron microscopy and in situ hybridization". *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1349 - 53.

4 - Abzug MJ, Levin MJ. "Neonatal adenovirus infection: four patients and review of the literature". *Pediatrics* 1991; 87: 890 - 6.

5 - Bhat AM, Meny RG, Aranas EA, Yehia F. "Fatal adenoviral (type 7) respiratory disease in neonates". *Clin Pediatr* 1984; 23: 409 - 11.

6 - Kim JS, Han HS, Park SH, Chun KY, Lee HJ, Chi JG. "Neonatal adenoviral pneumonia - report of three autopsy cases". *J Korean Med Sci* 1997; 12: 146 - 50.

7 - Meyer K, Girgis N, McGravey V. "Adenovirus associated with congenital pleural effusion". *Clin Lab Obs* 1985; 107: 433 - 5.

8 - Wensley DF, Baldwin VJ. "Respiratory distress in the second week of life". *J Pediatr* 1985; 2: 326 - 31.

9 - Cherry JD. Adenoviruses In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Disease. Philadelphia: Saunders*; 2004. p 1843 - 63.

10 - Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM. "Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit". *J Pediatr* 2005; 146: 523 - 7.

11 - Elnifro EM, Cooper RJ, Dady I, Hany S, Mughal ZM, Klapper PE. "Three nonfatal cases of neonatal adenovirus infection". *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5814 - 5.

12 - Meyer K, Girgis N, McGravey V. "Adenovirus associated with congenital pleural effusion". *J Pediatr* 1985; 107: 433 - 5.

13 - Towbin JA, Griffin LD, Martin AB. "Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: Diagnosis by polymerase chain reaction". *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 144 - 50.

14 - Couroucli XI, Welty SE, Ramsay PL. "Detection of micro-organisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: Association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia". *Pediatr Res* 2000; 47: 225 - 32.

15 - Chaberny IE, Schnitzel P, Geiss HK, Wendt C. "An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis in a pediatric unit due to adenovirus type 8". *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 514 - 9.

16 - Mistchenco AS, Koch ER, Kajon AE, Tibaldi F, Maffey AF, Diez RA. "Lymphocyte subsets and cytokines in adenoviral infection in children". *Acta Paediatr* 1998; 87: 933 - 9.

17 - Finn A, Anday E, Talbot GH. "An epidemic of adenovirus 7a infection in a neonatal nursery: course, morbidity, and management". *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 398 - 404.

18 - Pietra PA, Kasel JA, Norton HJ. "Description of an adenovirus type 8 outbreak in hospitalized neonates born prematurely". *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 460 - 5.

19 - Birenbaum E, Linder N, Varsano N. "Adenovirus type 8 conjunctivitis outbreak in a neonatal intensive care unit". *Arch Dis Child* 1993; 68: 610 - 1.

20 - Gelber SE, Ratner AJ. "Hospital-acquired viral pathogens in the neonatal intensive care unit". *Semin Perinatol* 2002; 26: 346 - 56.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Nefropatia na infecção VIH – um caso clínico

HIV associated Nephropathy – a clinical case

/ **A. Mingo** / **A. P. Fidalgo** / **S. Sampaio** / **L. Almeida** / **A. P. Proença** / **I. Mendonça**
Serviço de Medicina II. Hospital de Faro

Correspondência:
Amparo Mingo
Serviço de Medicina II
Hospital de Faro
e-mail: amparomingo@gmail.com

/ Resumo

A doença renal tornou-se uma complicação relativamente frequente nos doentes com infecção pelo VIH. A análise de biopsias renais de doentes com infecção VIH mostra que se podem encontrar lesões renais com histologias variadas. A lesão renal melhor caracterizada é a nefropatia associada ao VIH (HIVAN), no entanto são necessários mais estudos para que se possa determinar a prevalência actual da nefropatia HIVAN clássica e da nefropatia não-HIVAN.

Os autores descrevem o caso clínico de um doente de 67 anos de idade com infecção VIH, imunodeficiência severa, síndroma nefrótico e insuficiência renal terminal. A biopsia renal revelou um padrão de glomerulosclerose focal e segmentar (GSFS) com alterações na ponta glomerular (tip), hiperplasia mesangial e fibrose intersticial. A proteinúria melhorou com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) mas a função renal agravou apesar da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (TARAE). Considerando os casos descritos até agora, a variante *tip-lesion* da GSFS é um padrão raro de lesão renal no contexto de infecção VIH.

Palavras-chave: *tip-lesion*, glomerulosclerose segmentar e focal, nefropatia associada ao VIH

/ Abstract

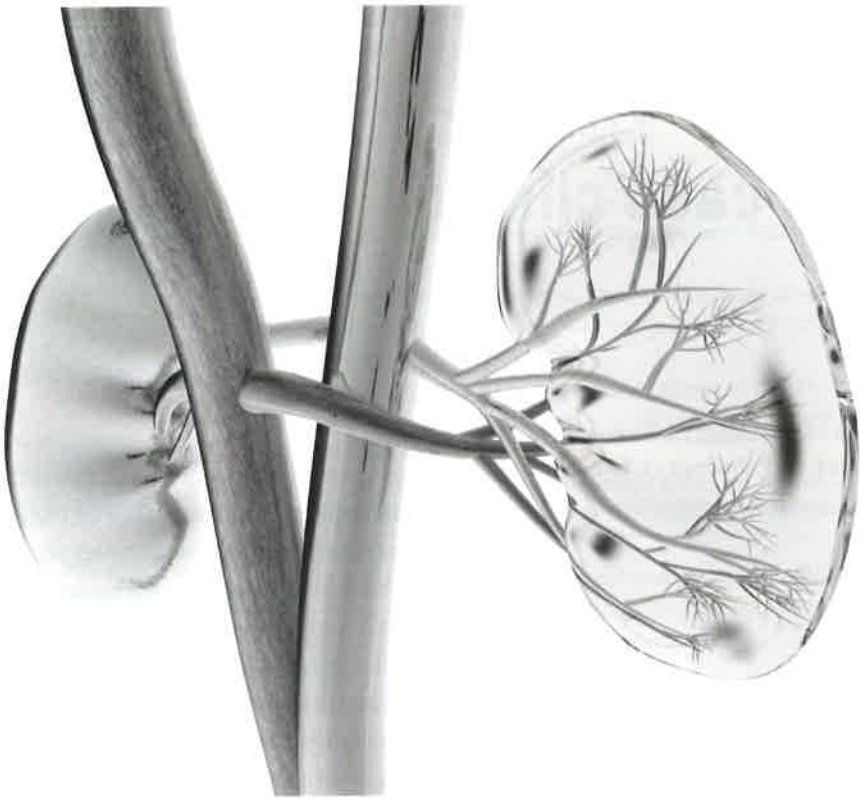
Renal disease becomes a common complication in HIV infection. The renal histologic lesions in patients with HIV infection present a spectrum of findings. While the best described renal lesion is HIV-associated glomerulopathy (HIVAN), to determine the prevalence of both "classic HIVAN" and non-HIVAN pathologies will need further research.

The authors describe the case of a 67-year-old caucasian male with HIV-infection, severe immunosupression, nephrotic syndrome and end-stage renal disease.

The initial biopsy showed a focal glomerulosclerosis pattern with changes at the glomerular tip, mesangial hiperplasia and interstitial fibrosis. Proteinuria improved with ACE-inhibitors and renal function decline to end-stage renal disease while receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).

Considering previously reported cases, it appears that tip lesion variant of focal segmental glomerulosclerosis is a rare pattern of renal injury seen in HIV-infected patients.

Key words: *tip-lesion, focal segmental glomerulosclerosis, HIV-associated nephropathy*



/ Introdução

A doença renal tem-se tornado uma complicação relativamente frequente nos doentes com infecção pelo VIH, acarretando um aumento da morbilidade e mortalidade nestes doentes. Os mecanismos fisiopatológicos de insuficiência renal crónica são múltiplos podendo levar a distintas entidades como nefropatia IgA, glomerulonefrite por imunocomplexos, microangiopatia trombótica, nefropatia associada ao VIH (HIVAN), nefropatia túbulo-intersticial. Se por um lado a epidemiologia e a evolução clínica do HIVAN são cada vez melhor caracterizadas, pouco se sabe sobre os factores de risco e a evolução clínica de outras doenças renais não-HIVAN que podem ocorrer como complicação da infecção VIH. [1]

Observações recentes em doentes com SIDA estudados em Bethesda, San Francisco, Paris, Londres e Bologna sugeriram que a GSFS é rara quer na prática clínica quer nos estudos de autópsia. Estes estudos indicam que outras nefropatias, particularmente a microangiopatia trombótica e a glomerulonefrite por imunocomplexos são as mais frequentes. [1]

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com infecção VIH, síndroma nefrótico e insuficiência renal terminal em que foi diagnosticada uma variante de GSFS distinta da forma colapsante própria de HIVAN, nomeadamente a variante *tip-lesion* (lesão da ponta).

/ Caso clínico

Homem, raça branca, 67 anos de idade, sem antecedentes pessoais relevantes. Recorre ao serviço de urgência na sequência de quadro de vómitos alimentares e diarreia. À entrada apresentava-se apirético com sinais de desidratação. Sem candidiase oral, sem adenopatias palpáveis. Na auscultação cardíaca apresentava sopro sistólico IV-VI audível em todo o precórdio. Sem hepatoesplenomegalia.

Analiticamente, salienta-se anemia normocrómica normocítica (Hb de 6 g/dl), creatinina 18,5 mg/DL , BUN 137 mg/dl, potássio 6,3 mmol/l.

Apesar de adequada hidratação e transfusão sanguínea teve que iniciar programa de hemodiálise. O *screening* do VIH revela-se positivo.

A carga viral para VIH1 era 223.860 cópias/ml e a contagem de linfócitos CD4+ era de 31 células/mm^3.

Realizou endoscopia digestiva alta que revela ulcerações em todo o esófago. O estudo histológico da biopsia de mucosa gástrica ulcerada mostrou inclusões nucleares sugestivas de infecção por citomegalovírus (CMV).

Do estudo serológico salienta-se positividade para CMV, com IgM 24,4 UA/ml, IgG 1744,5 UA/ml. Rastreio do HBV, HCV e RPR negativos.

A ecografia renal revelou rins com eixo bipolar dentro da normalidade mas com reduzida espessura parenquimatosa e aumento da ecogenicidade do parênquima em relação com nefropatia médica. A diferencição parenquimo-sinusal e córtico-medular estavam preservadas.

A colheita de urina de 24 horas revelou proteinúria nefrótica de 3,4g/dia.

Procedeu-se a realização de biopsia renal que permitiu comprovar a existência de glomerulosclerose segmentar e focal, observando-se numa amostra de 13 glomérulos, três globalmente esclerosados (Figura 1). Num dos glomérulos observou-se sinéquia da cápsula de Bowman com o polo urinário - *tip-lesion* ou lesão da ponta (Figura 2). O interstício apresentava focos de fibrose e infiltrado inflamatório de células mononucleadas. Não foi colhido fragmento para estudo imuno-histoquímico.

Iniciou terapêutica anti-retroviral com Indinavir/ritonavir, Emtricitabina e Estavudina em doses ajustadas para a função renal; verificou-se boa resposta com controlo virológico às 6 semanas. Foi medicado com Ganciclovir endovenoso com melhoria clínica, havendo necessidade de manter Ganciclovir em doses profilácticas durante 6 meses por recorrência dos sintomas gastrointestinais. Verificou-se melhoria da proteinúria com Ramipril, mas no entanto manteve-se em programa de hemodiálise.

/ Discussão

O caso clínico apresentado leva a reflexão sobre diferentes aspectos diagnósticos. O diagnóstico de insuficiência renal por nefropatia médica é feito na sequência de uma agudização de enterite por CMV. O diagnóstico de infecção por VIH é neste caso tardio, e poderá eventualmente ser considerado um achado da pesquisa rotineira de marcadores serológicos nos doentes que vão ser submetidos a técnicas hemodialíticas. O diagnóstico de infecção/enterite por CMV é fundamentado não só na serologia mas também na histopatologia, com demonstração de inclusões intranucleares típicas na biopsia de mucosa gástrica. O tipo de nefropatia é caracterizado por biopsia renal que revela lesão renal compatível com a variante *tip-lesion* da GSFS e não com a variante colapsante como seria de esperar numa GSFS secundária a infecção por VIH.

Recentemente um grupo de trabalho em doença renal propôs um sistema de classificação estandardizado da GSFS que inclui cinco categorias bem definidas: variante colapsante da GSFS (GSFS colapsante), variante *tip-lesion* da GSFS (*tip-lesion* GSFS), variante celular da GSFS (GSFS celular), variante peri-hilar da GSFS (GSFS peri-hilar) e a GSFS não especificada noutra parte (GSFS NOS, do inglês *not otherwise specified*). [2] Trata-se de uma classificação histológica que tem demonstrado correlação clínica e significado prognóstico em vários estudos.

O sistema de classificação proposto diz respeito às formas idiopáticas de GSFS. As causas de GSFS secundária, geralmente reproduzem os mesmos padrões específicos de lesão renal que as variantes histológicas de GSFS idiopática. Assim, a infecção VIH e a nefropatia por Pamidronato manifestam-se geralmente com variante colapsante e não como *tip-lesion* ou variante celular. A variante peri-hilar

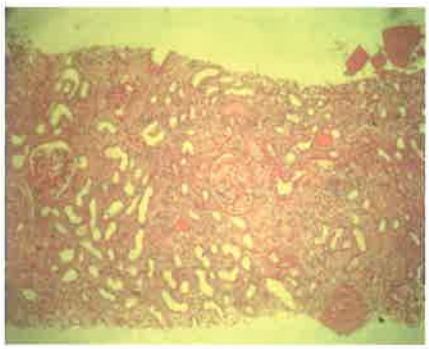


Figura 1 - GSFS *Tip lesion*. Cortical de rim com fibrose e infiltrado inflamatório focal intersticial. Glomérulo globalmente esclerosado.

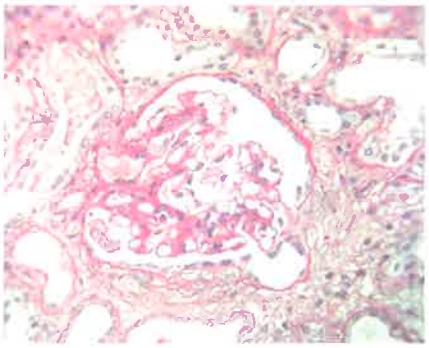


Figura 2 - Glomérulo renal com sinéquia à capsula de Bowman no pólo urinário.

é própria da nefropatia por obesidade ou por diminuição de massa renal. Esta especificidade consoante a causa da lesão faz pensar que estas variantes não são um espectro de doença causado por um mecanismo patogénico comum, mas que tenham uma etiologia diferente. [3]

A lesão da ponta (*Tip-lesion*) consiste, do ponto de vista da histologia, na consolidação celular do glomérulo no polo tubular. Para o diagnóstico é necessário excluir GSFS colapsante e encontrar pelo menos um glomérulo que apresente lesão da ponta.

No que diz respeito a epidemiologia estudos recentes demonstraram que os doentes com GSFS *tip-lesion* são predominantemente caucasianos, sendo a lesão rara em indivíduos de raça negra, ao contrário do que acontece com a nefropatia HIVAN clássica.

A GSFS colapsante e a *tip-lesion* apresentam proteinúria mais severa que as variantes peri-hilar e NOS. A variante *tip-lesion* apresenta geralmente função renal preservada e menor grau de lesão tubulointersticial que os outros tipos de GSFS. [3] Estes doentes apresentam razoável resposta a corticoterapia verificando-se remissão aproximadamente em 50% de casos. Segundo o estudo de Stokes *et al.* publicado em 2004, em 21,5 meses de seguimento 59% dos doentes apresentaram remissão da sindrome nefrótica. [4]

No caso clínico descrito a GSFS *tip-lesion* apresenta uma evolução clínica atípica. Neste doente, a evolução para insuficiência renal terminal poderá estar em relação com outros aspectos, como a idade avançada do doente e as comorbilidades.

Outro aspecto pouco vulgar neste doente foi o facto de apesar de uma rápida descida da carga viral e controlo virológico prolongado, a recuperação imunológica nunca foi importante (subida de CD4+ de 72 cél/mm^3 em 15 meses) e o controlo da infecção pelo CMV foi ineficaz apesar da terapêutica profiláctica mantida. Neste caso podemos também considerar que a idade do doente pode levar a alterações patológicas mais graves em diferentes órgãos, mas também a uma difícil recuperação imunológica que influenciam o prognóstico final.

/ Bibliografia

1. Szezech L, Gupta S, habash R, et al. "The clinical epidemiology and course of the espectrum of renal diseases associated with HIV infection". *Kidney Int* 2004; 66: 1145-1152

2. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA et al. "Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal". *Am J kidney Dis* 2004, 43: 368-382.

3. Thomas DB, Franceschini N, hogan SL et al. "Clinical and pathologic charactheristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants". *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.

4. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J et al. "Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum". *Kidney Int* 2004; 65: 1690-1702.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Lisboa ocidental, em especial à Dra. Ana Paula Martins, por ter facultado as imagens histológicas.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Polineuropatia desmielinizante inflamatória como primeira manifestação de infecção VIH-1

Inflamatory Demyelinating Polyneuropathy as a first manifestation of HIV-1 infection

/ **A. Speidel**[1] / **M. Shamasna**[2] / **P. Velho**[2] / **R. Coelho**[3] / **F. Oliveira**[2] / **M. J. Faria**[1] / **M. S. J. Barros**[1]

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

Correspondência:
Andrea Speidel
Rua Vitorino Nemésio, nº235,
3030-361 Coimbra
Telemóvel: 93 8584222
e-mail: andreaspeidel@gmail.com

/ Resumo

Apresentamos um caso clínico de um doente do sexo masculino, de 44 anos, a quem foi diagnosticada infecção por VIH na sequência do estudo de uma polineuropatia. Trata-se de um doente previamente saudável, que procurou cuidados de saúde por um quadro com dois meses de evolução de parestesias nos membros inferiores, seguidas de instalação progressiva de défice muscular ascendente, apresentando tetraparésia flácida de predomínio esquerdo com envolvimento do VII par. Foi efectuada punção lombar que revelou proteinorráquia (292.59 mg/dl) com pleocitose linfocítica (22 mononucleares/mm3). Foi realizada electromiografia cujo resultado foi compatível com o diagnóstico clínico de polineuropatia desmielinizante inflamatória. Do restante estudo analítico efectuado, apenas há a salientar serologia positiva para VIH-1 (viremia 9697 cópias/ml e CD4 460/µl).
O doente apresentou uma evolução crónica da doença com agravamento progressivo apesar de terapêutica com imunoglobulina intravenosa. Cerca de dois meses após o diagnóstico, teve necessidade de ventilação mecânica por insuficiência respiratória associada a pneumonia. Ficou internado em Unidade de Cuidados Intensivos, vindo a falecer ao 40.º dia de internamento com quadro de sépsis.
O caso clínico apresentado vem reforçar a importância da pesquisa de infecção VIH em doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória, em particular se associada a pleocitose, entidade mais frequente em doentes VIH positivo.

Palavras-chave: polineuropatia, infecção VIH

/ Abstract

We illustrate a clinical case of a 44 yr old male patient with an HIV diagnosis after a polyneuropathy research. He was a previously healthy person who sought health care after he had evolved paresthesia of the lower limbs for two months, followed by a progressive ascending weakness, showing areflexic quadriparesis, dominant on the left side, attaining the facial nerve (VII). A lumbar puncture was made, revealing proteinorrachia (292.59 mg/dl) with lymphocytic pleocytosis (22 cells/mm³).

The electromyography gave results in accordance with the diagnosis of inflammatory demyelinating polyneuropathy. Among further results obtained there should be mentioned positive HIV-1 serology (viremia 9697 copies/ml and CD4+ 460/µl). The patient evolved towards a chronical stage of the disease; his condition worsened in spite of being treated with intravenous immunoglobulin. About two months after diagnosis he required mechanical ventilation due to respiratory insufficiency associated to pneumonia. He was kept at the Intensive Care Unit and died after 40 days in hospital with sepsis.
This clinical case emphasizes the relevance of searching HIV infection in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy, especially if associated with pleocytosis, which is more common in HIV positive patients.

Key words: *polyneuropathy; HIV infection*

/ Introdução

A infecção por VIH está frequentemente associada a manifestações neurológicas.
A introdução de terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia (HAART) resultou em diminuição de complicações do SNC, como demência, toxoplasmose e linfoma[1]. As neuropatias periféricas, que se tornaram a complicação mais frequente da infecção por VIH[1,2], incluem várias entidades que se pensa estarem directamente relacionadas com infecção por VIH e que podem ocorrer em qualquer estádio da doença, outras relacionadas com infecções oportunistas (ex. CMV) ou com toxicidade da terapêutica anti-retrovírica[2].

As polineuropatias desmielinizantes inflamatórias são doenças raras que ocorrem, em geral, precocemente no decurso da infecção por VIH, no momento da seroconversão ou em doentes seropositivos de outra forma assintomáticos[1,2,3,4,5,6,7,8]. Também têm sido descritos casos associados a síndrome de reconstituição imune após início de terapêutica anti-retrovírica[2,9,10,11]. Em doentes VIH positivo em estádios avançados de imunossupressão podem estar associadas a infecção por CMV[2,12].

As polineuropatias desmielinizantes inflamatórias podem assumir uma forma aguda, equivalente ao Síndrome de Guillain-Barré, ou uma forma crónica[1,2,4]. As manifestações clínicas em doentes VIH positivos são sobreponíveis às dos doentes seronegativos[1,13]. Sintomas sensoriais, tais como parestesias, podem preceder a característica fraqueza muscular ascendente progressiva, associada a arreflexia. Pode haver envolvimento dos músculos respiratórios com necessidade de ventilação assistida[1,2,4,13]. O estudo electrofisiológico revela um padrão de desmielinização com diminuição da velocidade de condução dos nervos motores ou prolongamento das latências distais. O bloqueio de condução é frequentemente proeminente[1,2]. A análise do LCR revela proteinorráquia, sendo frequente a pleocitose linfocítica variando entre 10 a 50 cél/mm^3, aspecto este que difere dos doentes seronegativos em que o LCR é habitualmente acelular[1,2,13,14].

Pensa-se que a etiologia da polineuropatia desmielinizante inflamatória está relacionada com mecanismos auto-imunes[1,2]. Alguns autores apontam para um possível papel da neurotoxicidade directa do VIH, fundamentado pela descrição de casos esporádicos de melhoria associada a supressão da carga vírica e episódios recorrentes associados a exacerbação da viremia[4,6].

A polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda pode ter resolução espontânea[2,3]. No entanto, os doentes VIH positivo apresentam mais frequentemente episódios recorrentes e desenvolvimento de polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica[2,4,15,16]. Nas formas



graves está indicado tratamento com imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese. Os doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica podem beneficiar de corticoterapia[1,2]. Nos casos em que há imunossupressão acentuada, na possibilidade de infecção por CMV, tem sido proposto tratamento com ganciclovir[2,12].

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 44 anos, previamente saudável, que procurou cuidados de saúde, por quadro com cerca de dois meses de evolução de parestesias nos membros inferiores, seguidas de instalação progressiva de défice muscular ascendente com uma semana de evolução. Ficou internado para estudo no hospital da área de residência. O doente não se recordava de episódio de febre anterior ao início dos sintomas. Foi efectuada punção lombar que revelou proteinorráquia (292.59 mg/dl) com pleocitose linfocítica (22 mononucleares/mm^3). Foi realizada electromiografia cujo resultado foi concordante com o diagnóstico clínico de Síndrome de Guillain-Barré. Foi efectuada também TAC-CE que não revelou alterações significativas. Do restante estudo analítico (hemograma, bioquímica, auto-imunidade, marcadores tumorais, serologias para VHC, VHB, VIH), apenas há a salientar serologia VIH positiva – provável transmissão heterossexual. O doente fez tratamento com imunoglobulina humana intravenosa, tendo sido relatada má evolução clínica.

Após um mês de internamento foi transferido para o Serviço de Doenças Infecciosas do nosso hospital. Apresentava nessa altura tetraparésia flácida de predomínio esquerdo com envolvimento do sétimo par bilateralmente. Foi confirmada infecção VIH-1 por imunoblot, com viremia VIH de 9697 cópias/ml e CD4+ 460 cél/µl. Repetiu-se punção lombar que revelou agravamento da proteinorráquia (951.0 mg/dl) e aumento da celularidade (40 mononucleares/mm^3). O doente era imune para CMV, HSV e EBV. Foram também identificados anticorpos IgG para estes vírus no LCR, facto justificado pela extensa lesão de barreira que o doente apresentava. Foram pedidas serologias para Sífilis e Borrelia que foram negativas. Durante este internamento verificou-se um agravamento do défice muscular nos membros superiores, tendo sido submetido a novo ciclo de imunoglobulina humana intravenosa, com melhoria discreta, mas favorável, do quadro

neuromotor. Após duas semanas de internamento, o doente teve alta com indicação para fazer fisioterapia.

Cerca de um mês mais tarde, o doente recorreu ao serviço de urgência do hospital local, por dispneia com dificuldade em expectorar, queixando-se de agravamento progressivo da fraqueza muscular e apresentando uma degradação do estado geral. Foi transferido para o serviço de urgência do nosso hospital com o diagnóstico de pneumonia. Apresentava então uma tetraparésia flácida de predomínio distal (grau 0-1), arreflexia nos membros inferiores, hiporreflexia nos membros superiores e reflexos cutâneo--plantares indiferentes, sensibilidade álgica conservada, amiotrofia generalizada mais acentuada nos membros inferiores. Dada a evolução crónica da doença foi excluída a Síndrome de Guillain-Barré e considerado o diagnóstico de Polineuriopatia Desmielinizante Inflamatória Crónica. Ainda no serviço de urgência o doente apresentou agravamento do quadro de insuficiência respiratória com hipoxemia grave apesar de oxigenoterapia, com necessidade de ventilação mecânica, tendo ficado internado na Unidade de Cuidados Intensivos. Repetiu-se punção lombar que revelou um reagravamento da proteinorráquia (1315 mg/dl) e da pleocitose linfocítica (50 mononucleares/ mm^3). Foi verificada ausência de bandas oligoclonais no líquor e soro. O doente foi inicialmente medicado empiricamente com azitromicina e ceftriaxone para pneumonia da comunidade, que posteriormente foram substituídos por piperacilina-tazobactam por ausência de melhoria do quadro infeccioso. Mais tarde fez levofloxacina por isolamento de *Streptococcus oralis* em lavado broncoalveolar. Ao 21.º dia o doente apresentava infecção nosocomial por *Acinetobacter lwoffii* isolado em hemoculturas e *Stenotrophomonas maltophilia* isolado em hemoculturas e aspirado traqueal, apenas sensível ao cotrimoxazol, que foi então introduzido. Mais tarde instituiu-se amicacina e meropenem por isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em hemoculturas. Fez também terapêutica empírica com fluconazol, por se tratar de um doente imunodeprimido, então sob corticoterapia e que não estava a melhorar do quadro infeccioso. O doente fez novo ciclo de imunoglobulina humana intravenosa, e corticoterapia, inicialmente introduzida para correcção de insuficiência supra-renal, prolongada como terapêutica de polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica. Foi confirmada deterioração do estado imunológico (CD4 200 cél/µl, viremia VIH 68025 cópias/ml) e introduzida terapêutica anti-retrovírica. O doente nunca recuperou autonomia ventilatória tendo sido traqueostomizado ao 12.º dia de internamento. Apresentou um agravamento progressivo do quadro infeccioso evoluindo para choque séptico com instabilidade hemodinâmica e falência multiorgânica, vindo a falecer ao 42.º dia de internamento.

/ Discussão

O caso clínico apresentado vem reforçar a importância da pesquisa de infecção por VIH em doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória. Casuísticas de hospitais da Etiópia[13], Burkina Faso[16] e Zimbabwe[14], apontam para percentagens de seropositividade VIH entre doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória respectivamente de 70.4% (19/27), 84.4% (27/32) e 55.2% (16/29), valores estes que são significativamente superiores aos da prevalência de seropositividade VIH entre as populações abrangidas por estes hospitais.

A apresentação clínica inicial do nosso doente e as características do LCR não diferiram significativamente de outros casos relatados de polineuropatia desmielinizante inflamatória associada a VIH. No entanto, embora seja frequentemente descrita uma melhoria significativa ou mesmo recuperação total dos défices neurológicos nestes doentes[3,4,5,6,7,8,17], no caso clínico apresentado a evolução foi crónica, com agravamento progressivo, vindo-se a verificar uma complicação infecciosa – pneumonia com sépsis, que foi a causa de morte do doente.

Um estudo efectuado em Joanesburgo, África do Sul, em Unidades de Cuidados Intensivos, concluiu que a evolução dos doentes com Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória associada a infecção VIH que necessitaram de ventilação mecânica e internamento em Unidade de Cuidados Intensivos foi similar à de doentes seronegativos [18], pelo que estes doentes devem ser agressivamente tratados em Unidade de Cuidados Intensivos e ventilados mecanicamente se necessário.

Há casos descritos de doentes VIH positivo com polineuropatia desmielinizante inflamatória em que foi associada melhoria à terapêutica anti-retrovírica e supressão da viremia VIH, pelo que nestes doentes deve ser considerada uma introdução precoce de terapêutica anti-retrovírica[4,6]. No caso do nosso doente a terapêutica anti-retrovírica foi introduzida tardiamente no decurso da evolução da doença, não tendo sido verificada a sua repercussão por falecimento do doente.

/ Bibliografia

1- Abou-Fayssal N, Simpson D. "Peripheral Neuropathy in HIV". Em: Chief Jonh H Neseworthy, eds. *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. 2'ed. Informa *Healthcare*; 2006. pg 2236-42

2- Koralnik I. "Neurologic Diseases Caused by HIV-1 and Opportunistic Infections". Em: Mandell, Bennett e Dolin, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6ªed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. pg1593

3- Wagner JC, Bromberg MB. "HIV infection presenting with motor axonal variant of Guillain-Barré Syndrome". *J Clin Neuromuscul Dis* 2007; 9(2): 303-5

4- Castro G, Bastos P, Martinez R, Figueiredo J. "Episodes of Guillain-Barré syndrome associated with the acute phase of HIV-1 infection and with recurrence of viremia". *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (3-A): 606-8

5- Aggarwal HK, Chakrabarti D, Nand N, Bharti K, Verma RP. "HIV infection presenting as Guillain-Barré Syndrome". *JIACM* 2005; 6(4): 341-2

6- Bani-Sadr F, Neuville S, Crassard I, Guihot A, Molina JM. "Acute Guillain-Barré syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy". *AIDS* 2002; 16(11): 1562

7- Kumar S, Alexander M, Markandeyulu V, Gnanamuthu C. "Guillain-Barré syndrome presenting in the anti-HIV seroconversion period". *Neurology India* 2003; 51(4): 559

8- Sheth A, Harwell J, Tashima K. "Guillain-Barré syndrome and acute HIV seroconversion". *Infect Med* 2003; 20(11): 559-61

9- Teo E, Azwara A, Jones R, Gazzard BG, Nelson M. "Guillain-Barré syndrome following imune reconstitution after antiretroviral therapy for primary HIV infection". *J HIV Ther* 2007; 12(3):62-3

10- Piliero PJ, Fish DG, Preston S et al. "Guillain-Barré syndrome associated with immune reconstitution". *Clin Infect Dis* 2003; 36(9):111-4

11- Makela P, Howe L, Glover S, Fergusson I, Pinto A, Gompels M. "Recurrent Guillain-Barré syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV". *J Infect* 2002; 44(11): 47-49

12- Calza L, Manfredi R, Marinacci G et al. "Role of ganciclovir and HAART administration in the treatment of a rare complication of HIV disease: cytomegalovirus-associated Guillain-Barré syndrome". *J Chemother* 2001; 13(5):575-7

13- Melaku Z, Zenebe G, Bekele A. "Guillain-Barré syndrome in Ethiopian patients". *Ethiop Med J* 2005; 43(1):21-6

14- Thornton C, Latif A, Emmanuel J. "Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus in Zimbabwe". *Neurology* 1991; 41: 812

15- Brannagán TH, Zhou Y. "HIV-associated Guillain-Barré syndrome". *J Neurol Sci* 2003; 208(1-2): 39-42

16- Millogo A, Sawadogo A, Lankoandé D, Sawadogo AB. "Guillain-Barré syndrome in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso Hospital (Burkina-Faso)". *Rev Neurol* (Paris) 2004; 160 (5 Pt 1):559-62

17- Hiraga A, Kuwabara A, Yuki N, Hattori T, Matsunaga T. "Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome in advanced AIDS". *J Neuol Sci* 2007; 258(1-2):148-50

18- Schleicher GK, Black A, Mochan A, Richards GA. "Effect of human immunodeficiency virus on intensive care unit outcome of patients with Guillain-Barré syndrome". *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1848-50

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ Curso de pós-graduação em Infecção por VIH/SIDA
Local: Instituto de Ciências da Saúde - Centro Regional do Porto da Universidade Católica e Serviços de Doenças Infecciosas dos Hospitais de Joaquim Urbano e de São João, no Porto
Datas previstas: 27 de Fevereiro a 28 de Março de 2009

/ Curso de Infecção e Sepsis
30 e 31 de Março de 2009
Porto Palácio Hotel
Secretariado: Acropole
Telef: 226199680
www.acropole-servicos.pt

/ Pandemias na Era da Globalização – 3º Congresso Medicina do Viajante – 1º Simpósio Nacional
Coimbra, 7- 9 de Maio de 2009
Auditório da Fundação Bissaya Barreto
Secretariado: Departamento de Doenças Infecciosas dos HUC
Telef: 239 400433
Fax: 239 402901
E-mail: mariza@huc.min-saude.pt
www.pandemias2009.com

/ Malária
8 a 10 de Julho de 2009
Fundação Luso-Americana
Lisboa
www.fladtropicaldiseases.com/

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2009)
Vienna, Austria
February 13-16, 2009
Phone: (617) 277-0551
Fax: (617) 278-9113
E-mail : info@isid.org
http://www.isid.org/imed/IMED2007/index.shtml

/ 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease
March 24-29, 2009
Washington, DC.
tel: 856-380-6834
fax: (856) 439-0525
http://www.isvhld2009.org

/ 7th European HIV Drug Resistance workshop
25-27 March 2009
Stockholm, Sweden
Phone: +31 (0)30 230 7140
Fax: +31 (0)30 230 7148
E: info@virology-education.com
http://www.virology-education.com

/ XIV Congresso Panamericano de Infectologia
II Congresso da Sociedade Ibero-Americana de Infecciologia (SIAI)
Cidade de Campos de Jordão, São Paulo, Brasil
24 a 28 de Abril de 2009
Tel: (11) 3616-6695
Fax: (11) 3616-6697
http://www.api2009.com.br/

/ 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

/ 5th International Workshop on HIV Hepatitis Coinfection
4 - 6 June 2009,
Lisbon, Portugal
E: info@virology-education.com
http://www.virology-education.com

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

/ 3rd Congress of European Microbiologists
June 28 – July 2, 2009
Göteborg, Sweden
Tel: +41 22 908 0488
Fax: +41 22 732 2850
E-mail: fems@kenes.com
Website: www.kenes.com

/ 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention
19 - 22 July 2009
Cape Town, South Africa.
International AIDS Society
Phone: +41-(0)22-7 100 800
Fax: +41-(0)22-7 100 899
E-mail: info@ias2009.org
http://www.ias2009.org/

/ 6th European Congress on Tropical Medicine and International Health
September 06, 2009 - September 10, 2009
Verona, Italy
Phone: 41-22-74-156-60
Fax: 41-22-74-156-64
E-Mail: info@tropverona.org
http://www.festmih.org/verona2009/

/ 49th ICAAC
September 12-15, 2009
San Francisco, CA
www.icaac.org

/ 12th European AIDS Conference / EACS November 11-14, 2009
Cologne · Germany
Phone: +49-30-24603-0
Fax: +49-30-24603-200
E-mail: info@eacs-conference2009. com
www.eacs-conference2009.com

/ 14th International Congress on Infectious Diseases
March 9-12, 2010
Miami, Florida
www.isid.org

/ 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
April 10-13, 2010
Vienna, Austria
www.escmid.org/eccmid2010

/ Travel Medicine Conference of the Americas 2º Congreso Latinoamericano de Medicina del Viajero de SLAMVI
May 5-8, 2010
Sheraton Panamá Hotel&Convention Center
Ciudad de Panamá
www.TMCA.info

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

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

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

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.
Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.
Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os artigos, escritos em português ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio electrónico da RPDI (spdimc@gmail.com), sempre acompanhados da checklist (ver página seguinte) devidamente preenchida e dos documentos anexos ali exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados por correio ou Fax.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

Modificações e Revisões

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.
No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores, que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não 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, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

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

2. Resumo

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

3. Texto

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

4. Bibliografia

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

5. Legendas

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

6. Figuras e Fotografias

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respectiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

7. Quadros e Gráficos

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

RPDI Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

- ☐ O manuscrito não foi, nem vai ser, enviado para publicação em qualquer outra revista médica.
- ☐ O Autor que consta no endereço postal será o responsável pela realização das eventuais correcções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e, também, pela revisão das provas, que deve estar concluída até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento anexo a esta *checklist*, todos os conflitos de interesses que possam envolver este manuscrito.
- ☐ Sempre que esteja em causa um projecto de investigação, a aprovação da comissão de ética foi referida no texto do manuscrito.
- ☐ Autorização por escrito, assinada por todos os Autores, cedendo à *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta *checklist*).
- ☐ As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua correcção – informações no site http://www.icmje.org/index.html.

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte a página correspondente que figura em cada número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* ou o site da SPDIMC- http://www.spdi.org/webspdi/.

Confirmo que todos os pontos desta checklist foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correcção de todas as informações prestadas.

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)



O 1º inibidor da integrase

finalmente

Nome do medicamento: ISENTRESS 400 mg. **Forma farmacêutica e composição:** Comprimidos com 400 mg de raltegravir, um inibidor da transferência de cadeia da integrase, activo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1). **Indicações terapêuticas:** ISENTRESS é indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção por VIH-1 em doentes adultos sujeitos a tratamento prévio com evidência de replicação do VIH-1, apesar da terapêutica anti-retroviral em curso. **Posologia e modo de administração:** A posologia recomendada de ISENTRESS é de 400 mg administrados via oral, duas vezes por dia com ou sem alimentos. Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** Nos estudos clínicos, as reacções adversas mais frequentemente notificadas (>10 %), de todas as intensidades e independentemente da causalidade foram diarreia em 16,6 %, náuseas em 9,9 % e cefaleias em 9,7 % dos doentes; as reacções adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram tonturas, vertigens, dor abdominal, flatulência, obstipação, prurido, lipodistrofia adquirida, hiperhidrose, artralgia, tudiga e astenia; as reacções adversas pouco frequentes (<1%) foram enfarte do miocárdio, anemia, neutropenia, alodinia, cefaleias, dor abdominal, flatulência, gastrite, vómitos, nefropatia tóxica, síndrome nefrótico, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica e necrose tubular renal. Herpes simplex, sobredosagem acidental, hipersensibilidade aos fármacos, hepatite. Foram também notificados casos de cancros, miopatia, rabdomiólise, osteonecrose, síndrome de Stevens Johnson e exantema. Nesta análise combinada, a taxa de interrupção da terapêutica devido a reacções adversas foi de 2,0 %. **Interacções medicamentosas e outras formas de interacção:** O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A e não induz o CYP3A4. O raltegravir não é um inibidor das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) 1A1 e 2B7, e o raltegravir não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base em estudos in vitro e in vivo, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1. A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir, desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS.

MSD

Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19
2770-192 Paço de Arcos PORTO SALVO

www.msd.pt **www.univadis.pt**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, consulte o titular da AIM.

ISENTRESS é uma marca registada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
Copyright © 2007 Merck & Co., Inc. Todos os direitos reservados.

7-08 RTG 2007-W-1223739-J SEP-2009 RTG-2008-PT-1528-J

Novo

ISENTRESS®

raltegravir, MSD



Nome do medicamento: ISENTRESS 400 mg. **Forma farmacêutica e composição:** Comprimidos com 400 mg de raltegravir, um inibidor da transferência da cadeia da integrase activo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1). **Indicações terapêuticas:** ISENTRESS é indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção por VIH-1 em doentes adultos sujeitos a tratamento prévio com evidência de replicação do VIH-1, apesar da terapêutica anti-retroviral em curso. **Posologia e modo de administração:** A posologia recomendada de ISENTRESS é de 400 mg administrados via oral, duas vezes por dia com ou sem alimentos. Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** Nos estudos clínicos, as reacções adversas mais frequentemente notificadas (>10 %), de todas as intensidades e independentemente da causalidade foram diarreia em 16,6 %, náuseas em 9,9 % e cefaleias em 9,7 % dos doentes; as reacções adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram tonturas, vertigens, dor abdominal, flatulência, obstipação, prurido, lipodistrofia adquirida, hiperhidrose artralgia, fadiga e astenia; as reacções adversas pouco frequentes (<1%) foram enfarte do miocárdio, anemia, neutopenia, alodinia, cefaleias, dor abdominal, flatulência, gastrite, vómitos, nefropatia tóxica, síndrome nefrótico, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica e necrose tubular renal, Herpes simplex, sobredosagem acidental, hipersensibilidade aos fármacos, hepatite. Foram também notificados casos de cancros, miopatia, rabdomiólise, osteonecrose, síndrome de Stevens Johnson e exantema. Nesta análise combinada, a taxa de interrupção da terapêutica devido a reacções adversas foi de 2,0 %. **Interacções medicamentosas e outras formas de interacção:** O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A e não induz o CYP3A4. O raltegravir não é um inibidor das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) 1A1 e 2B7, e o raltegravir não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base em estudos in vitro e in vivo, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1. A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir; desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS.

Novo
ISENTRESS®
raltegravir, MSD

MSD
Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19
2770-192 Paço de Arcos PORTO SALVO

www.msd.pt www.univadis.pt

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, consulte o titular da AIM.

ISENTRESS é uma marca registada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
Copyright © 2007 Merck & Co., Inc. Todos os direitos reservados.

7-08 RTG 2007-W-1223739-J SEP-2009 RTG-2008-PT-1528-J