

DOENÇAS INFECCIOSAS

O desafio da Clínica

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Regente: Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

Departamento de Doenças Infecciosas do Hospital da Universidade de
Coimbra
Director: Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

Editores: Prof. Doutor António Meliço-Silvestre, Prof. Doutor Saraiva da
Cunha

Coimbra, 2008.

Autores

Prof. Dr. Saraiva da Cunha

Malária, Conselhos gerais aos viajantes.

Dra. Rosa Sá

Salmoneloses, Brucelose.

Dr. Vitor Pombo, Dra. Filomena Coelho

Infecção hospitalar.

Dr. Joaquim Oliveira

Infecção VIH.

Dra. Isabel Ramos

Candidose, Pneumocistose, Histoplasmosose, Sarcoma de Kaposi.

Dr. Eduardo Rabadão

Conceitos gerais de antibioterapia, Meningite bacteriana, Abscesso cerebral, Meningite tuberculosa.

Dra. Lurdes Malcata

Doenças sexualmente transmissíveis, Infecções urinárias.

Dr. Vitor Duque

Infecções por vírus do grupo Herpes.

Dr. Eduardo Serra

Hepatites víricas.

Dra. Célia Oliveira

Tuberculose na infecção VIH/SIDA.

Dra. Helena Alves

Amebose, Toxoplasmose, Leptospirose.

Dra. Eugénia Ferreira, Dr. Nuno Marques

Leishmaniose, Bilharziose.

Dra. Conceição Ventura

Diarreia bacteriana.

Dra. Cláudia Nazareth

Febre escaronodular, febre Q.

Dr. Orlando Marques

Criptococose.

Dr. Susana Cabral

Infecções em toxicodependentes.

ÍNDICE

	Pág.
Infecções bacterianas	4
Conceitos Gerais de Antibioterapia	4
Febre tifóide e para-tifóide	6
Diarreia bacteriana	7
Brucelose.....	10
Febre escaronodular	13
Febre Q	14
Meningite bacteriana aguda.....	16
Abscesso cerebral	20
Meningite tuberculosa	20
Tuberculose na infecção VIH.....	23
Leptospirose	27
Infecções urinárias.....	31
Infecções em toxicodependentes	34
Infecções víricas	37
Hepatites	37
Herpes simplex.....	53
Varicela-zoster	57
Infecção por CMV.....	62
Epstein-Barr	65
Infecção pelo VIH	68
Sarcoma de Kaposi.....	92
Infecções fúngicas	94
Candidose.....	94
Histoplasmose	96
Criptococose.....	100
Pneumocistose.....	103
Infecções parasitárias	107
Malária	107
Bilharziose.....	110
Amebose	112
Toxoplasmose	117
Leishmaniose.....	123
Doenças sexualmente transmitidas	127
Sífilis	127
Herpes genital	129
Cancro mole	130
Linfogranuloma venéreo.....	130
Uretrites/cervicites purulentas	131
Gonorreia	131
Uretrite/cervicite por <i>Chlamydia</i>	132
Epididimite	133
Doença inflamatória pélvica	133
Cuidados de Saúde em Viajantes	134
Infecção Hospitalar	136

INFECCÕES BACTERIANAS

CONCEITOS GERAIS DE ANTIBIOTERAPIA

INTRODUÇÃO

O número crescente de antibióticos disponíveis, com diferentes espectros de acção, efeitos secundários e interacções medicamentosas, por um lado, e os novos perfis de resistência aos antimicrobianos em conjunto com a patogenicidade de "novos" agentes etiológicos até então considerados inofensivos, por outro, aconselham a actualização periódica de conceitos no domínio da antibioterapia, por parte de todos os que se confrontam no seu quotidiano com a necessidade de tratar doentes com patologia infecciosa. Torna-se assim particularmente relevante revisitar alguns conceitos úteis, repetidamente descritos na vasta literatura médica disponível, mas que nem por isso parecem estar sempre presentes em todos os utilizadores de antibióticos.

ANTIBIOTERAPIA DIRIGIDA

A quimioterapia das infecções bacterianas deve ser, sempre que possível, iniciada após realização de colheitas de material adequado para identificação dos germens em causa (sangue, urina, pus, expectoração, etc.), e determinação da sua sensibilidade aos antibióticos disponíveis. Só deste modo é possível o uso racional dos antibióticos, com espectro de acção dirigido ao agente etiológico causal, evitando custos exagerados, toxicidade acrescida e desequilíbrios das floras bacterianas comensais, que normalmente resultam da redundância de espectro de acção dos antibióticos utilizados.

ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS "VERSUS" BACTERIOSTÁTICOS

Os antibióticos bactericidas devem ser sempre a primeira opção no tratamento de todas as infecções complicadas ou que, pela sua gravidade, ponham em risco a vida do doente: Endocardite e meningite bacterianas, sépsis e infecções em hospedeiro imunocomprometido. Fora deste contexto, a escolha dum antibiótico bactericida ou bacteriostático deve levar em linha de conta outros factores (comodidade posológica, baixo custo e inocuidade).

MONOTERAPIA "VERSUS" ASSOCIAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

A grande maioria de infecções bacterianas em hospedeiro imunocompetente podem ser tratadas com recurso à monoterapia. Existem contudo situações para as quais a associação de antibióticos se encontra indicada: Prevenção da emergência de resistências (exemplo clássico - tuberculose), infecções polimicrobianas, início de terapêutica antibiótica empírica em doentes neutropénicos e sempre que se pretenda, ou a diminuição da toxicidade, ou a obtenção de efeito sinérgico (ex. endocardite enterocócica). Importa contudo ponderar entre os benefícios pretendidos, e as desvantagens decorrentes da associação de antibióticos (antagonismo, custo elevado, toxicidade), e só depois decidir pela sua utilização.

Não obstante as múltiplas descrições na literatura médica dando conta de casos de antagonismo "in vitro" entre várias associações de antibióticos, "in vivo" os casos de antagonismo têm sido bem mais difíceis de demonstrar, salientando-se contudo, neste último caso, o exemplo clássico da associação de penicilina com tetraciclina no tratamento da meningite pneumocócica.

ESCOLHA DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez decidida a necessidade de utilização de um ou mais antibióticos, impõe-se proceder à escolha adequada da sua via de administração. O tratamento de infecções bacterianas sistémicas de gravidade moderada, em doente ambulatorio, pode ser feito recorrendo um antibiótico por via oral, caso esteja disponível, já que nem todos são eficazes quando administrados por esta via (ex. aminoglicosídeos, vancomicina). A administração parentérica de antibióticos deverá ficar reservada ao tratamento de infecções sistémicas graves ou potencialmente letais, infecções em doentes incapazes de cumprir com a medicação instituída, ou sempre que haja indisponibilidade de antibióticos com absorção por via gastrointestinal.

As resistências aos antibióticos e os efeitos secundários decorrentes da sua utilização irão ser objecto de desenvolvimento em capítulos individualizados, razão pela qual não irão ser abordadas neste capítulo.

ANTIBIÓTICOS DE USO COMUM

1) Beta-lactâmicos

Inclui as penicilinas, cefalosporinas, inibidores das beta-lactamases, carbapenemos e monobactâmicos

2) Aminoglicosídeos

3) Tetraciclina

4) Cloranfenicol

5) Rifamicinas

6) Nitroimidazóis

7) Macrólidos e lincomicina

8) Glicopéptidos (Vancomicina e teicoplanina)

9) Sulfonamidas e trimetoprim

10) Quinolonas

11) Oxazolidinonas

12) Estreptogaminas

13) Anti-sépticos urinários.

Febre Tifóide e Para-Tifóide

Etiologia: septicemia de origem linfática provocada por bacilos Gram negativos pertencentes à família das enterobacteriáceas, género *Salmonella*. Reservatório exclusivamente humano. Comuns entre nós a *Salmonella typhi* e *paratyphi* B.

Meios de diagnóstico: método bacteriológico (hemocultura positiva em > 80%, mielocultura e coprocultura); métodos serológicos (reação de Widal-Felix- interesse limitado por falsos positivos e negativos, positiva apenas após 1ª semana de evolução, exigível a presença de aglutininas O com títulos > 160); notar que a antibioterapia prévia pode alterar todos os resultados destes exames.

Tratamento:

Vários antibióticos estão disponíveis para o tratamento eficaz da febre tifóide, sendo a escolha dependente de vários factores:

- idade
 - gravidade da doença
 - acções secundárias da terapêutica a propor
 - avaliação da taxa de resistência a drogas de 1ª linha
- A amoxicilina (isolada ou associada com ácido clavulânico) na dose de 4 a 6 g/dia em 4 tomas no adulto e nas crianças 50mg/kg/dia, pode ser administrado nas grávidas, lactentes, e nas situações de hepatopatia prévia.
 - O cotrimoxazol (smz + tmp) na dose de 1200 + 320mg cada 12h e na dose de 30mg/kg/dia de smz cada 12h (contra indicado nas situações de alergias às sulfamidas, doenças hematológicas, perturbações hepato-renais); a gravidez é uma contra-indicação relativa.
 - Ciprofloxacina na dose de 500 mg cada 12h ou a ofloxacina 200 mg cada 12h, durante 10 dias (particularmente indicadas nos adultos com infecções por microrganismos resistentes).
 - Ceftriaxona na dose de 2 g/dia EV durante 5 a 7 dias, nas situações graves, devendo ser a dose de 50 a 80 mg/Kg/dia na criança; se a gravidade (coma ou alterações do estado de consciência) o justifica a corticoterapia poderá ser associada.
- Em locais onde a prevalência de microrganismos resistentes a antibióticos de 1ª linha seja previsível (doentes com estadia em zonas como o Sudoeste Asiático, México e Chile) a ceftriaxona e fluoroquinolonas são os antibióticos de 1ª escolha.
- O critério de cura é clínico e laboratorial (2 a 3 coproculturas negativas após o fim de tratamento efectuadas semanalmente).

DIARREIAS DE ETIOLOGIA BACTERIANA

Introdução

A patologia Gastrointestinal (GI) de etiologia infecciosa tem um espectro alargado de manifestações clínicas dependentes do microrganismo infectante, variando de inconsequente a doença letal. A transmissão na maioria dos casos é fecal-oral. As más condições de higiene, o estado imunitário do hospedeiro e o patógeno envolvido são factores determinantes neste processo. As condições climáticas são outro factor a considerar. A Diarreia Infecciosa Aguda é, de acordo com alguns estudos, a segunda causa de doença mais comum em todo o mundo. Os agentes etiológicos podem ser parasitas, vírus e bactérias, as quais merecem particular atenção. A diarreia é a manifestação principal da infecção bacteriana do intestino. A cada ano que passa surgem novos microrganismos capazes de produzir doença. O número de casos em que se regista resistência aos antimicrobianos tem aumentado de modo progressivo, tanto nos países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento, agravando o prognóstico, fundamentalmente nos países com poucos recursos económicos.

Transmissão

Via directa: contacto com mãos, lábios ou objectos contaminados.

Via indirecta: alimentos ou água contaminados.

Transmissão por vectores: ex.- moscas.

A transmissão por via directa pode ser drasticamente reduzida com a melhoria das condições de higiene pessoal e doméstica. De igual modo as outras vias de transmissão beneficiam de modo positivo com uma rede de esgotos eficiente e o abastecimento de água potável a todas as populações.

Agentes etiológicos mais frequentes

Escherichia coli

Faz parte da flora intestinal, sendo, no entanto, considerada uma das causas mais comuns de diarreia em todo o mundo. Afecta particularmente os viajantes. Tem vários mecanismos capazes de produzir doença, havendo grande dificuldade em distinguir as formas patogénicas das comensais. Transmitida do animal ao homem através da cadeia alimentar, pode originar grandes epidemias sobretudo nos países com más condições de higiene. Identificada por serotipos e recentemente pelos seus mecanismos patogénicos, a *Escherichia coli* enterotoxigénica produz uma ou mais toxinas secretoras capazes de provocarem diarreia, sem dano histológico. Crianças não imunes e viajantes são os grupos de maior risco. A *Escherichia coli* enteropatogénica é uma causa importante de diarreia aguda e persistente, não produzindo toxinas conhecidas mas colonizando o intestino delgado e originando lesões características. A *Escherichia coli* enteroinvasiva é causa de disenteria com invasão das células epiteliais do cólon de modo semelhante à *Shigella* spp. A *Escherichia coli* enterohemorrágica é uma causa de infecção associada a colite hemorrágica, síndrome hemolítico-urémico e PTT (púrpura trombocitopénica trombótica). O serotipo O157:H7 responsável por estas situações é uma das causas de intoxicação alimentar. Histologicamente a presença de placas inflamatórias com necrose associadas a trombose capilar é muito sugestivo de colite por *Escherichia coli* enterohemorrágica O157:H7.

Shigella spp

Atinge as células epiteliais do cólon com posterior invasão dos tecidos, originando diarreia aquosa ou disenteria. É uma enterobactéria que difere da *Escherichia coli* pela sua incapacidade em produzir gás na presença da glicose, de fermentar a lactose e não possuir mobilidade. Produz a toxina Shiga (*Shigella dysenteriae*), com efeito citotóxico, enterotóxico e neurotóxico. Há 4 serogrupos (A-D) que correspondem às espécies: *Shigella dysenteriae*, *flexneri*, *boydi* e *sonnei*. As formas graves de doença ocorrem com a *Shigella dysenteriae*. O homem é o hospedeiro natural deste microrganismo, sendo a transmissão entre indivíduos possível pela via fecal-oral.

Tratamento (*Shigella* e *E. coli*)

- Hidratação e reposição da volémia;
 - Medidas de suporte, como: nutrição adequada e tratamento das convulsões hipoglicémicas com soluções endovenosas contendo glicose;
 - Antibiótico, que diminui a duração e gravidade da doença e reduz o risco de transmissão e a contaminação do meio ambiente. Os antimicrobianos eficazes no tratamento da Shigelose, são:
 - Co-trimoxazol 960mg, oral, 2id (3 dias)
 - Ciprofloxacina 500mg, oral, 2id (3 dias)
 - Azitromicina 500mg, oral, 1id (3 dias)
- Anti-diarreicos contra-indicados, dado o risco de megacolon tóxico.

Campylobacter spp

Responsável por muitos casos de diarreia e de disenteria. A via de transmissão mais frequente é provavelmente o contacto com animais (cães, cabras, ovelhas, etc.) e produtos alimentares infectados. Os alimentos mal cozinhados, principalmente o frango, são fonte importante de infecção.

O *Campylobacter jejuni* é a espécie mais importante na infecção humana. O *C. fetus* é causa de diarreia sobretudo em imunodeficientes. Tanto *Campylobacter coli*, como o *Campylobacter hyointestinalis* ou o *Campylobacter laridis* raramente causam doença. O *Campylobacter fennelliae* e o *Campylobacter cinaedi* podem originar quadros de gastroenterite em homossexuais masculinos. O período de incubação médio varia de 24 a 72 horas, podendo, no entanto, prolongar-se até aos 10 dias. Os sintomas de campylobacteriose variam de portador assintomático a diarreia aquosa e disenteria.

Tratamento (*Campylobacter* spp)

- Hidratação e reposição da volémia;
- Ciprofloxacina 500mg, oral, 2id (3 dias)
- Azithromicina 500mg, oral, 1id (3 dias)
- Eritromicina 500mg, 4id, durante 3 dias.

Yersinia spp

A *Yersinia enterocolitica* é responsável por um largo espectro de quadros clínicos, variando de gastroenterite a colite invasiva e ileíte. A *Yersinia* spp é encontrada nos lagos e em animais (gatos, vacas, galinhas e cavalos). A transmissão do microrganismo faz-se através de alimentos e animais. Surto epidémicos estão relacionados com a ingestão de leite e gelados contaminados. Segundo alguns autores, os picos de doença são observados no fim do Outono e início do Inverno na Europa. Os serotipos mais comuns entre nós são: O:3 e O:9.

Invade preferencialmente o epitélio intestinal cobrindo as placas de Peyer, atinge o tecido linfóide, multiplica-se nos folículos e posteriormente propaga-se à lâmina própria adjacente. Durante a invasão, o intestino afectado apresenta-se hiperemiado, ulcerado e com infiltrado neutrofílico. A hiperplasia linfóide origina adenite mesentérica que simula apendicite.

Tratamento (*Yersinia* spp)

Tal como nas outras diarreias, hidratação associada a antimicrobianos:

- Ciprofloxacina 500mg, oral, 2id (3 dias)
- Cotrimoxazol 960mg, oral, 2id (3 dias)
- Ceftriaxona 2gr, EV, id

Colite Pseudomembranosa

O *Clostridium difficile* é o agente etiológico responsável por esta patologia. Produz duas toxinas (A e B) capazes de provocarem doença. A toxina A está associada à colite e a toxina B induz toxicidade celular, usada em laboratório para diagnóstico.

Epidemiologia e Transmissão

Quadro clínico variável de diarreia inespecífica a colite pseudomembranosa. O *Clostridium* existe em animais domésticos (gatos e cães), recém-nascidos e no meio ambiente. Atinge países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento. Quando há alterações no equilíbrio da flora intestinal em consequência de terapêuticas antimicrobianas, quimioterapia, cirurgia abdominal ou alterações da motilidade intestinal, estão criadas as condições para estabelecimento da doença clínica. Quase todos os antibióticos estão associados a colite pseudomembranosa da responsabilidade do *Clostridium difficile*, com particular realce para a Clindamicina, Ampicilina, Amoxicilina e Cefalosporinas.

Tratamento (*Colite Pseudomembranosa*)

- Reposição de líquidos e correção das alterações hidroelectrolíticas.
- Antibioterapia:
 - Metronidazol 500mg, oral, 3id (10 dias)
 - Vancomicina 125mg, oral, 4id (10 dias)

Salmonellas não – typhi

Pertencem à família das enterobacteriáceas, sendo a maioria móvel, com capacidade para produzir gás e ácido a partir da glicose, manitol e sorbitol. A sua presença é frequente na água dos rios, mares e esgotos, contaminando alimentos, o que as tornam a primeira causa de intoxicação alimentar, com grande impacto social e económico a nível mundial. Assim alimentos crus e ovos contaminados são a principal fonte de infecção. É nos meses quentes que existe o pico de incidência de infecção por esta bactéria. A transmissão fecal-oral ocorre de contacto com alimentos, mãos, fezes, moscas e objectos contaminados. Os principais quadro clínicos resultantes da infecção por esta bactéria são: Gastroenterite, bacteriémia, infecções localizadas e portadores assintómicos.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo baseia-se na positividade das coproculturas e hemoculturas.

Tratamento das Salmonelas não – typhi

Nas gastroenterites, em indivíduos previamente saudáveis e na ausência de bacteriémia ou infecção disseminada, o tratamento antimicrobiano está contra-indicado, porque aumenta a incidência e duração do estado de portador. No entanto, o tratamento justifica-se nas seguintes condições:

- Doenças linfoproliferativas e neoplasias;
- Imunossupressão secundária a transplante ou infecção VIH;
- Anomalias vasculares (ex: próteses valvulares) ou próteses articulares;
- Anemias hemolíticas;
- Crianças e idosos;
- Evidência clínica de sépsis.

O tratamento das diarreias agudas baseia-se no suporte hídrico e nutricional adequados associados a cobertura antibiótica dirigida quando esta se justifica. Os antibióticos usados no tratamento da salmonelose são:

- Ampicilina 50-100mg/Kg/dia, oral ou EV, dividida em 4 doses (10 dias).
- Co-trimoxazol 960mg, oral, 2id (10 dias)
- Ciprofloxacina 500mg,oral, 2id (7 dias)

A Febre Tifóide é focada em capítulo próprio.

Brucelose

Etiologia

É uma zoonose provocada por bactérias Gram negativas, pertencentes à família das Parvobacteriaceae, género *Brucella*.

São conhecidas 8 espécies, das quais apenas 4 são patogénicas para o homem:

Espécie	Reservatório Habitual
<i>B. melitensis</i> *	Ovinos e caprinos
<i>B. abortus</i> *	Bovinos
<i>B. suis</i> *	Suínos
<i>B. canis</i> *	Cão
<i>B. neotumae</i>	Rato
<i>B. ovis</i>	Carneiro
<i>B. pinnipediae</i>	Espécies marinhas
<i>B. cetaceae</i>	Espécies marinhas

*únicas patogénicas para o homem

A *Brucella melitensis* prevalece no nosso país, onde é endémica nos animais. A via de contágio pode ser cutâneo-mucosa, digestiva e inalatória.

Diagnóstico

Bacteriológico (hemocultura, mielocultura, adenocultura entre outros); imunológico (reações de Rosa bengala, Wright, Imunofluorescência, Teste de Coombs, ELISA).

Comentários a estes métodos:

1. O diagnóstico de certeza é bacteriológico;
2. A percentagem de hemoculturas positivas oscila entre os 15 e os 30%, sendo a mielocultura importante no diagnóstico, embora seja o método mais invasivo;
3. O desenvolvimento lento (+/- 3 semanas) da *Brucella* em meios de cultura apropriados (Castañeda) não permite um diagnóstico bacteriológico rápido;
4. Prova de Rosa bengala – reação rápida de aglutinação em placa, que despista essencialmente IgG, e que tem falsos positivos com infecções por *Yersinia enterocolitica*; útil na fase aguda e em inquéritos epidemiológicos, apresenta uma correlação estreita com a reação de Wright;
5. Reação de Wright – reação de aglutinação lenta em tubo que detecta também IgM sendo por isso positiva mais cedo que Rosa bengala; considerada positiva com títulos > 80; atenção aos falsos negativos devidos ao fenómeno de zona ou a falsos positivos perante as seguintes situações – infecções a *Yersinia enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis*, *Salmonella*, *Francisella tularensis*, BK, doenças do colagénio, linfomas e sarcoma de Kaposi; constitui de qualquer modo o melhor teste de diagnóstico serológico da brucelose na fase aguda;
6. Imunofluorescência – detecta todo o tipo de anticorpos (IgM, IgG, IgA) e a sua positividade é mais tardia (2-3 meses); pode dar falsos positivos (*Yersinia*, tularemia); é positiva na brucelose crónica e é dispendiosa;
7. Teste de Coombs – detecta anticorpos aglutinantes e não aglutinantes e é útil na brucelose crónica e nas recaídas;

8. ELISA – os resultados até agora disponíveis fazem prever vir a tratar-se de um exame com interesse não só para diagnóstico mas também para avaliação prognóstica (detecta IgG, IgA e IgM).
9. Nested PCR (polymerase chain reaction) é o método mais promissor no futuro, podendo ser obtidos resultados em 30 minutos.

Terapêutica

O recurso à monoterapia no tratamento da brucelose está contra-indicado devido ao desenvolvimento de resistência, ao aumento do número de recidivas pós tratamento e falhanços terapêuticos; é necessária a associação de dois/três antibióticos activos, com boa penetração intracelular, devendo ser o tratamento prolongado e adaptado à forma de apresentação clínica.

Formas de apresentação clínica:

- Brucelose aguda
- Focalizações
- Neurobrucelose
- Brucelose Crónica

Antibióticos a que se deve recorrer:

➤ Doxiciclina, Tetraciclina, Rifampicina, Co-trimoxazol, Estreptomicina, Gentamicina e Quinolonas.

Terapêuticas de eleição:

- Rifampicina 900 mg/dia + Doxiciclina 100 mg cada 12h
- Estreptomicina 1g/dia IM (15-21 dias) + Doxiciclina ou Tetraciclina 250 mg cada 6h

Alternativas

➤ Rifampicina + Co-trimoxazol 800 mg de SMZ cada 12h
➤ Doxiciclina + Gentamicina 3 a 5 mg/Kg/dia IM divididas em 3 administrações 5-7 dias.

- No tratamento de focalizações a opção da associação Doxiciclina/estreptomicina conduz a melhores resultados, com diminuição do número de recidivas/falhas de terapêuticas, havendo, no entanto, aumento do risco de toxicidade.

- A terapêutica com a associação quinolona/doxiciclina, nas focalizações (osteo-articulares e tecidos moles) atinge bons níveis de eficácia, podendo ser um esquema terapêutico alternativo nas recidivas/toxicidades.

- A terapêutica tripla doxiciclina/aminosídeo/rifampicina (aminosídeo 7/14 dias e doxiciclina/rifampicina 6 a 8 semanas) é um esquema proposto e eficaz em situações particulares, com gravidade (focalizações e falhanço terapêutico).

Tempos de tratamento

- Brucelose aguda – 45 dias;
- Formas focalizadas – 3 meses, ou maiores períodos se o controlo imagiológico assim o determinar;
- Neurobrucelose – 9-12 meses (exigível uma confirmação diagnóstica criteriosa fundamentada em dados clínicos e laboratoriais).

Particularidades

- Brucelose na grávida: co-trimoxazol e rifampicina; também possível a utilização de cefradina + amoxicilina. O tratamento está condicionado pelo tempo de gestação e pelas contra-indicações específicas de cada fármaco.
- Brucelose na criança: evitar recorrer às tetraciclina e aos aminosídeos devendo utilizar-se a rifampicina + co-trimoxazol.

Prevenção

Constituindo a brucelose em grave problema de saúde pública e com forte impacto económico, julgamos que se deve dar particular atenção à prevenção da mesma.

Atitudes para a prevenção: informação e educação sanitária, pasteurização ou fervura do leite para consumo e a utilizar na obtenção de derivados, vacinação dos animais, eliminação das reses infectadas, protecção adequada dos manipuladores, vacinação dos grupos de risco, cumprimento das normas de notificação obrigatória

RICKETTSIOSES E FEBRE Q

As rickettsioses são doenças exantemáticas febris provocadas por bactérias do género *Rickettsia* (Gram-negativas intracelulares obrigatórias da classe Alpha Proteobacteria). Estes microrganismos são transmitidos ao Homem através da picada de artrópodes ou por contacto com produtos contaminados.

Das rickettsioses descritas em Portugal destacam-se a febre escaronodular, o tifo epidémico e o tifo murino.

A clínica é variável mas habitualmente inclui uma fase prodrómica à qual se segue um quadro caracterizado por febre, exantema e prostração.

O diagnóstico em indivíduos com epidemiologia sugestiva é essencialmente clínico. A confirmação laboratorial tem por base a detecção de anticorpos através da reacção de fixação do complemento, técnicas de imunofluorescência ou de hemaglutinação. Actualmente, as técnicas de Shell-Vial e de PCR são também utilizadas para este fim.

A febre Q, anteriormente englobada neste grupo, não é hoje em dia considerada como tal, dado o agente etiológico (*C. burnetii*) ter sido filogeneticamente classificado num grupo distinto (bactérias Gram-negativas intracelulares obrigatórias da classe Gamma Proteobacteria).

FEBRE ESCARONODULAR

A febre escaronodular (FEN), também conhecida como febre botonosa, é uma doença de declaração obrigatória e uma das zoonoses mais frequentes em Portugal.

Apresenta um carácter endémico nos países da orla mediterrânica, com sazonalidade estival (cerca de 90% dos casos diagnosticados entre Junho e Setembro, coincidindo com a maior actividade do vector – ciclo reprodutivo).

É provocada pela *Rickettsia conorii* que afecta principalmente os roedores selvagens, sendo o atingimento do homem e do cão apenas accidental. A transmissão ao homem dá-se através da picada de um artrópode, o mais comum a carraça *Rhipicephalus sanguineus*.

O agente patogénico (*R. conorii*) invade e prolifera nas células endoteliais dos pequenos vasos, destruindo-os e dando origem a uma vasculite de carácter sistémico.

O diagnóstico baseia-se fundamentalmente na observação clínica. A tríade característica é constituída por febre (por vezes associada a mioartralgias), escara de inoculação (*tache noire*) e exantema eritemato-papular que surge 2 a 6 dias após a febre, mais exuberante nos membros inferiores e tipicamente com atingimento palmo-plantar.

Embora classicamente considerada uma rickettsiose benigna, sobretudo quando comparada com a sua congénere americana Febre das Montanhas Rochosas (*Rickettsia rickettsii*), têm sido recentemente descritas formas graves em cerca de 6 a 10% dos casos, com taxas de mortalidade que chegam a atingir os 2,5%. Entre as complicações mais graves destacam-se: hemorragias, insuficiência renal aguda, hiponatremia, hipocalcémia, hipoxémia, meningoencefalite e miocardiopatia.

Analiticamente, podem ser encontradas alterações inespecíficas tais como anemia normocrómica, leucopenia e linfopenia, trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas e elevação da creatinina.

A reacção Weil-Felix foi uma das primeiras técnicas laboratoriais a ser utilizada para o diagnóstico das rickettsioses. Actualmente não se recomenda a sua utilização para fins diagnósticos dada a sua falta de sensibilidade e especificidade. Assim, o diagnóstico serológico fundamenta-se na realização da reacção de imunofluorescência indirecta – IFA (detecção de anticorpos no soro), teste este recomendado pela OMS. Este teste apenas permite o diagnóstico após a fase aguda, visto que a presença de anticorpos só é detectável 2 a 4 semanas após o início

dos sintomas. Após este período, os títulos de IgM diminuem e os de IgG permanecem elevados (títulos superiores a 1:64 são considerados diagnósticos). Outros métodos, tais como a reacção de imunofluorescência directa (em biopsias de lesões cutâneas), isolamento do microrganismo pela técnica Shell-Vial e detecção de anticorpos específicos pela técnica ELISA, são também utilizados em alguns centros.

O tratamento consiste na utilização de antibióticos que conseguem atingir boas concentrações intracelulares. O fármaco de eleição é a doxiciclina 100 mg 12/12h, durante 7 dias (via endovenosa nos casos graves). Como alternativa podem ser utilizados o cloranfenicol ou uma quinolona fluorada. Nas grávidas e nas crianças sugere-se um macrólido (azitromicina ou claritromicina) ou a associação de eritromicina com rifampicina.

FEBRE Q

A Febre Q é uma zoonose provocada pela *Coxiella burnetii*, bactéria Gram-negativa intracelular obrigatória, cuja alta contagiosidade a torna uma possível arma de bioterrorismo (agente de categoria B).

Uma grande variedade de animais pode ser infectada pela *C. burnetii*, quer domésticos (vacas, cabras, ovelhas, cães e gatos), quer selvagens (roedores, primatas, répteis, aves, peixes e artrópodes). As fezes, urina, leite e especialmente os produtos do parto destes animais apresentam altas concentrações deste microrganismo, e como tal, alta contagiosidade. Esta doença surge então mais frequentemente nas populações com risco ocupacional significativo, tais como os agricultores, criadores de gado, veterinários e funcionários de matadouros. Na maioria dos casos a infecção ocorre por inalação de poeiras e aerossóis infectados e/ou pela ingestão de produtos lácteos não pasteurizados. A transmissão por picada de carraça é extremamente rara, se é que possível.

A apresentação desta doença é extremamente variável, podendo variar de simplesmente assintomática, a infecção aguda ou infecção crónica. Raramente cursa com exantema.

Na forma aguda apresenta-se habitualmente como síndrome gripal, associado a grau variável de hepatite e/ou pneumonia. A taxa de mortalidade é baixa (cerca de 1 a 2%), sendo a miocardite a principal causa de morte.

Nas formas crónicas, a febre Q manifesta-se em 60 a 70% dos casos como uma endocardite com hemoculturas negativas, com atingimento preferencial da válvula aórtica previamente lesada. Outras apresentações crónicas possíveis, embora raras, são as infecções osteo-articulares, vasculites, infecções de próteses vasculares, hepatite granulomatosa e infecções pulmonares crónicas.

Os sinais e os sintomas associados a esta doença são inespecíficos e, como tal, pouco úteis no diagnóstico. Pelo contrário, os dados epidemiológicos têm um papel fundamental na suspeita clínica. O método de referência de diagnóstico laboratorial é a imunofluorescência indirecta, embora em alguns centros também sejam utilizados a reacção de fixação de complemento e o EIA.

A *C. burnetii* apresenta duas variações antigénicas: fase I (virulenta), correspondente a bactérias obtidas directamente de doentes ou animais infectados; fase II (avirulenta), correspondente a bactérias obtidas por cultura em embrião de galinha. Durante a transição entre a fase I e a fase II, ocorrem deleções cromossómicas que resultam em alterações irreversíveis a nível celular, com consequente perda de virulência.

Assim, paradoxalmente, na infecção aguda detectam-se títulos de anticorpos contra a fase II (IgG \geq 1:200 e IgM \geq 1:50); na doença crónica, detectam-se predominantemente anticorpos dirigidos contra a fase I (IgG \geq 1:800).

O tratamento de eleição da infecção aguda é a doxiciclina 100 mg 2id, durante 14 dias. Em alternativa, pode-se usar a rifampicina ou as quinolonas fluoradas (estas especialmente indicadas na forma meningo-encefálica).

Na endocardite por *C. burnetti* a cirurgia é muitas vezes necessária, complementada com antibioterapia durante pelo menos 18 meses (doxiciclina 100 mg 2id + hidroxicloroquina 200 mg 3id). O tratamento deve ser mantido até se atingirem títulos de anticorpos dirigidos contra a fase I inferiores a 1:200. Nas crianças com idade inferior a 8 anos e nas grávidas, a alternativa terapêutica assenta no uso de macrólidos ou de co-trimoxazol.

MENINGITE BACTERIANA AGUDA

O **diagnóstico** desta entidade baseia-se em dois elementos fulcrais:

- Na clínica, onde o início agudo de febre e/ou sinais de sépsis, sinais e/ou sintomas meníngeos e disfunção do SNC devem levantar a suspeita do diagnóstico.

- Nos exames citoquímico e bacteriológico do LCR, onde geralmente se verifica proteinorraquia aumentada, glicorraquia diminuída, pleocitose com predomínio de neutrófilos e, eventualmente, pesquisa de antígenos bacterianos específicos e/ou cultura de LCR positiva. As hemoculturas assumem um papel potencialmente relevante e, com menor especificidade, também a elevação da proteína C-reativa sérica e a presença de leucocitose.

Na pesquisa deste diagnóstico devem sempre ser tidas em conta as contra-indicações à execução de uma punção lombar (presença de edema da papila, suspeita de herniação cerebral ou lesão ocupante de espaço, protrombinémia inferior a 50%, plaquetas inferiores a 50 G/L, choque séptico e alterações cutâneas importantes na zona de punção).

Os **agentes etiológicos** envolvidos dependem de várias circunstâncias, como sejam a idade do doente, a presença de factores predisponentes, a integridade do sistema imunitário, a região geográfica e a existência eventual de surtos epidémicos (Meningococo).

Apesar destas variáveis, podemos afirmar que mais de 90% dos casos de meningite bacteriana aguda são provocados por um destes dois gérmes: *Neisseria meningitidis* (Meningococo) e *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococo). O *Haemophilus influenzae* tipo B, outrora agente etiológico importante, viu a sua incidência diminuir dramaticamente após generalização da vacina anti-HiB.

O **tratamento** da meningite bacteriana aguda engloba um conjunto de medidas destinadas a lutar não só contra a infecção, mas também contra o choque, coagulação intravascular disseminada, desequilíbrios hidroelectrolíticos / gasométricos, hipertermia, convulsões e hipertensão intracraniana / edema cerebral. A antibioterapia, adiante referida em pormenor, deve obedecer às seguintes normas gerais:

1 - Deve ser realizada imediatamente após colheita urgente de LCR e sangue para culturas ou, caso seja necessária a realização de exames imagiológicos antes da punção lombar, após colheita de hemoculturas. Se houver lesões purpúreas disseminadas ou alteração hiper-aguda do estado de consciência, deve ser administrado antibiótico imediatamente, mesmo antes de colheitas caso o doente ainda se encontre em ambulatório.

2 - Devem ser usados antibióticos bactericidas, administrados por via endovenosa e em doses máximas (doses referidas como “meníngeas”), que se destinam a permitir o ultrapassar da barreira hemato-encefálica.

O critério de cura é exclusivamente clínico, não se justificando a realização de punção lombar de controlo nos casos de boa evolução. Na eventualidade de **evolução não favorável**, deve pensar-se nas seguintes possibilidades:

1 - Complicações supuradas intracranianas e/ou agravamento do edema cerebral associado (o que é indicação para realização de TAC-CE urgente).

2 - Resistência do gérmem ao antibiótico (frequente a do *Haemophilus* à Ampicilina, mais rara a do pneumococo à Penicilina, muito rara a do Meningococo à Penicilina).

3 - Caso não tenha sido possível isolar um agente, ponderar estar em causa uma bactéria menos comum (*Listeria*, Estafilococos, bacilos Gram negativos), principalmente em hospedeiros imunocomprometidos ou com factores de risco específicos. A repetição da punção nestas duas últimas eventualidades será a atitude mais prudente, juntamente com alteração empírica do esquema antibiótico.

Relativamente aos **esquemas antibióticos** seguintes, aplicam-se a adultos com função renal normal (consultar também bibliografia pediátrica). As doses e o significado das siglas são apresentados posteriormente, em quadro específico.

Tratamento Antibiótico Empírico da Meningite Bacteriana no Adulto “Normal”

10 a 50 anos	> 50 anos	Alergia a B-lactâmicos
Ceftri. ± Vanco.	Ceftri. + Ampri. ± Vanco.	Cloranf.

Tempo de tratamento recomendado: 10 dias

Nota – a inclusão opcional de Vanco. em esquemas empíricos depende dos padrões de resistência locais

Tratamento Antibiótico Empírico da Meningite Bacteriana (Casos Particulares)

Neurocirurgia / Shunt / TCE / Nosocomial	Imunocomprometido
Vanco. + Ceftaz.	Ceftaz. + Ampri. ± Vanco.

Tempo de tratamento recomendado: variável (1ª situação - 14 a 21 dias / 2ª situação - 10 a 21 dias)

Nota – a inclusão opcional de Vanco. em esquemas empíricos depende dos padrões de resistência locais

Tratamento Antibiótico da Meningite por Pneumococo Sensível à Penicilina

1ª Escolha	Alternativa	Alergia a B-lactâmicos
Pen. G	Ceftri.	Vanco.

Tempo de tratamento recomendado: 10 a 14 dias

Tratamento Antibiótico da Meningite por Pneumococo Resistente à Penicilina *

Resist. Intermédia	Resist. Completa	Alergia a B-lactâmicos
Ceftri.	Vanco. + Ceftri. ± Rif Merop.	Vanco. ± Rif.

Tempo de tratamento recomendado: 10 a 14 dias

* Baseado sempre em antibiograma (eventual multi-resistência)

Tratamento Antibiótico da Meningite por Meningococo

1ª Escolha	Alternativa	Alergia a B-lactâmicos
Pen. G Ampi.	Ceftri.	Cloranf.

Tempo de tratamento recomendado: 7 dias

Tratamento Antibiótico da Meningite por *Haemophilus influenzae*

1ª Escolha	Alternativa	Alergia a B-lactâmicos
Ampic.	Ceftri.	Cloranf.

Tempo de tratamento recomendado: 7 a 10 dias

Tratamento Antibiótico da Meningite por *Listeria monocytogenes*

1ª Escolha	Alternativa
Ampi. + Genta.	Co-trimox. + Genta.
Pen. G + Genta.	

Tempo de tratamento recomendado: 21 dias

Tratamento Antibiótico da Meningite por *Streptococcus agalactiae* *

1ª Escolha	Alternativa	Alergia a B-lactâmicos
Pen. G ± Genta.	Ceftri. ± Genta.	Vanco. ± Genta.

Tempo de tratamento recomendado: 14 a 21 dias

* O aminoglicosídeo pode ser outro que não a Gentamicina

Tratamento Antibiótico da Meningite por *Enterococcus spp*

1ª Escolha	Res. Ampicilina	Res. Ampi. e Vanco.
Ampi. + Genta.	Vanco. + Genta	Linez. + Genta.

Tempo de tratamento recomendado: 21 dias

Tratamento Antibiótico da Meningite por Bacilos Gram Negativos *

1ª Escolha	Alternativa	Alergia a B-lactâmicos
Ceftri. + Genta.	Meropenem + Genta.	Co-trimox. + Genta. Aztreon.

Tempo de tratamento recomendado: 21 dias

* Basear em antibiograma; se suspeita de *Pseudomonas*, a cefalosporina a usar será a Ceftazidima

* O aminoglicosídeo pode ser outro que não a Gentamicina

Tratamento Antibiótico da Meningite por *Staphylococcus spp* *

	1ª Escolha	Alergia a B-lactâmicos
(meticilino-sensível)	(meticilino-resistente)	
Fluclox.	Vanco.	Vanco.

Tempo de tratamento recomendado: 14 dias

* Se suspeita de Estafilococos coagulase negativos, usar Vancomicina + Rifampicina como 1ª linha

Antibiótico (Sigla)	Dose / Tomas Recomendadas
Ampicilina (Ampi.)	2g de 4/4h
Aztreonam (Aztreon.)	2g de 6/6h
Ceftazidima (Ceftaz.)	2g de 8/8h
Ceftriaxona (Ceftri.)	2g de 12/12h
Cloranfenicol (Cloranf.)	1g de 6/6h
Co-trimoxazol (Co-trimox.)	10mg/kg id (TMP) de 12/12h
Flucloxacilina (Fluclox.)	2g de 4/4h
Gentamicina (Genta.)	Dose inicial de 2mg/kg → 1,7mg/kg 8/8h
Linezolid (Linez.)	600mg de 12/12h
Meropenem (Merop.)	2g de 8/8h
Penicilina G (Pen. G)	4mU de 4/4h
Rifampicina (Rif.)	600mg lid (pode ser <i>per os</i>)
Vancomicina (Vanco.)	1g de 12/12h (ajustar conforme níveis séricos)

No que concerne à **terapêutica adjuvante** da meningite bacteriana aguda, uma nota especial para a corticoterapia. Apesar do seu uso generalizado ser ainda controverso, a evidência tem vindo a acumular-se no sentido de demonstrar o seu impacto positivo – ainda que, em adultos, os benefícios sejam mais marcados na meningite pneumocócica. Assim, deve considerar-se o uso de corticoterapia adjuvante sempre que houver: suspeita de doença pneumocócica, défice de consciência marcado (Glasgow < 11) e/ou de rápida progressão e sinais imagiológicos de edema cerebral.

O fármaco utilizado é a Dexametasona e a dose recomendada em adultos é de 10mg de 6/6h durante 4 dias, devendo ser parado (sem “desmame”) ao fim desse período. A administração deve ser feita idealmente *antes* da primeira toma antibiótica. Pode ser feita durante essa primeira toma, mas nunca após – a lógica subjacente ao seu uso é a de minimizar os efeitos deletérios resultantes da lise e libertação de antígenos das bactérias entretanto mortas.

Outros aspectos relevantes, alvo de medidas adjuvantes, são os seguintes:

- Hipertermia → antipiréticos e arrefecimento periférico;
- Convulsões → Diazepam / Clonazepam EV (em SOS) ou profilaxia com Fenitoína;
- Hipertensão intracraniana → controlo da TA sistémica, elevação da cabeceira a 30°, oxigenoterapia (procurando pCO₂ de ± 30mmHg), administração de Manitol e eventual shunt ventricular, se hidrocefalia;
- Choque → soros, Dopamina, Noradrenalina, etc;
- C.I.D. → plasma fresco;
- Suporte geral → cateter venoso central para administração de fluidos, medicamentos e medição da PVC, algaliação, sonda naso-gástrica, vigilância dos parâmetros vitais, electrólitos e gases arteriais (se necessário, internamento em U.C.I.).

Finalmente, uma referência à necessidade de **prevenção** destas infecções.

Idealmente deveria ser efectuada a prevenção primária através da vacinação. Actualmente fazem parte do calendário vacinal as vacinas contra o Meningococo tipo C e contra o *H. influenzae* tipo B, devendo ser administradas da forma aí recomendada. Existe igualmente uma vacina quadrivalente contra os serótipos A, C, Y e W135 do Meningococo, recomendada em viajantes para áreas endémicas. As vacinas anti-pneumocócicas, recomendadas apenas em determinadas situações, não conferem protecção absoluta mas parecem diminuir significativamente a incidência de doença invasiva.

Na impossibilidade da prevenção primária, resta-nos a oportunidade de prevenir o aparecimento de casos secundários, conforme se expõe seguidamente:

Quimioprofilaxia Secundária - *Haemophilus influenzae*:

- Recomendada para todos os contactos domiciliários, desde que se verifique uma destas condições: exista criança < 4 anos com vacinação HiB não completa; exista criança < 12 meses de idade com vacinação HiB em atraso; exista criança imunocomprometida (estado vacinal é irrelevante).
- É também recomendada em infantários / creches, desde que haja 2 ou mais casos num período de 60 dias.
- O próprio caso-índice deve fazer profilaxia, excepto se tratado com Ceftriaxona ou Cefotaxima – os outros fármacos não eliminam eficazmente o gérmem da orofaringe.

→ Preconiza-se o uso de Rifampicina:

- Adultos: 600 mg PO id – 4 dias
- Crianças ≥ 1 mês: 20 mg/kg PO id (até 600 mg) – 4 dias
- Crianças < 1 mês: 10 mg/kg PO id – 4 dias

Quimioprofilaxia Secundária - *Neisseria meningitidis*:

- A profilaxia é recomendada para todos os que partilhem a mesma casa, e para os que, nos últimos 7 dias antes dos sintomas, tenham tido: 1) contactos sexuais; 2) contacto em instituições com zonas comuns para alimentação e/ou dormida (lar, infantário, caserna, prisão, colégio interno, etc); 3) contacto próximo com secreções (entubação do doente, respiração boca-a-boca, partilha de escova de dentes ou talheres, beijos profundos, etc).

→ Preconiza-se o uso de Rifampicina:

- Adultos: 600 mg PO 12/12h – 2 dias
- Crianças ≥ 1 mês: 10 mg/kg PO 12/12h (até 600 mg) – 2 dias
- Crianças < 1 mês: 5 mg/kg PO 12/12h – 2 dias

→ Alternativamente:

- Ceftriaxona: 125/250 mg IM, uma administração única, (se < ou ≥ 15 anos) – ideal na grávida

- Ciprofloxacina: 500 mg PO, uma administração única, (≥ 18 anos).

ABCESSO CEREBRAL

A **etiologia** do abscesso cerebral depende de múltiplos factores (imunidade do hospedeiro, intervenção neurocirúrgica prévia, idade do doente, patologia subjacente, localização do abscesso), embora seja frequente o isolamento de uma flora mista composta por cocos Gram positivos aeróbios (*Streptococcus*) e anaeróbios (*Peptostreptococcus*) e bacilos Gram negativos aeróbios (*Proteus*, *Pseudomonas*) e anaeróbios (*Bacteroides*). Raramente, pode ser provocado por *Nocardia*, *Listeria*, *Staphylococcus*, ser de origem parasitária (toxoplasmose, hidatidose, amebíase) ou fúngica (*Aspergillus*, *Candida*).

O **diagnóstico** e seguimento, outrora complexos, foram bastante facilitados após a introdução da TAC e da RMN do crânio.

O **tratamento** pode ser exclusivamente médico, quando diagnosticado numa fase inicial ou, frequentemente, médico e cirúrgico (punção aspirativa ou mesmo excisão completa do abscesso). Apenas a intervenção cirúrgica permite efectuar o diagnóstico etiológico definitivo e respectivos antibiogramas.

Empiricamente, utiliza-se uma associação de antibióticos no tratamento desta infecção, sendo o esquema empírico actualmente mais utilizado formado por uma Cefalosporina de 3ª geração (Ceftriaxona ou Cefotaxima) e Metronidazol. Utilizam-se as doses meníngeas já referidas e, no caso do Metronidazol, a dose para adulto é de 500mg EV de 6/6h ou 1g EV de 12/12h. Se o agente etiológico suspeito for a *Pseudomonas*, a cefalosporina usada deverá ser a Ceftazidima. Caso haja suspeita de *Staphylococcus* (trauma, neurocirurgia), a utilização de Flucloxacilina ou Vancomicina é opção. Em doentes alérgicos aos B-lactâmicos, o esquema empírico deverá ser composto por Vancomicina + Gentamicina + Metronidazol.

O **tempo de tratamento** endovenoso poderá variar entre 4 a 8 semanas, conforme tenha havido ou não drenagem cirúrgica da lesão. Se for possível excisar completamente a lesão, 15 dias de tratamento médico pós-cirurgia poderão ser suficientes. Estes tempos estão, no entanto, sujeitos a variações, dependendo da evolução clínica e imagiológica.

Como **fármacos adjuvantes** recorremos frequentemente à Dexametasona, para diminuir o edema peri-lesional, e ao Manitol, para reduzir a pressão intracraniana.

MENINGITE TUBERCULOSA

Esta entidade pode ocorrer pela disseminação hematogénea do *M. tuberculosis* ou pela ruptura de pequenos tuberculomas subependimários para o espaço subaracnoideu.

O **diagnóstico** desta particular infecção reveste-se de sérias dificuldades.

A clínica é bastante inespecífica. O espectro pode ir de uma febrícula com cefaleias progressivamente agravadas, até alterações do comportamento, presença de graves sinais neurológicos focais e coma profundo.

O diagnóstico etiológico definitivo é, ainda actualmente, bastante complexo. A pesquisa directa do agente no LCR é quase sempre negativa e, apesar da cultura ter melhores resultados, demora demasiado tempo para ser verdadeiramente útil. A pesquisa do agente por PCR é promissora mas, tal como a pesquisa de antígenos e anticorpos contra o bacilo de Koch, são necessários mais estudos para se provar a sua utilidade. O doseamento da ADA (adenosinadesaminase) no LCR de doentes com “meningites assépticas” permite efectuar um diagnóstico presuntivo desta infecção, apesar do *cut-off* ideal ainda não ter sido encontrado – consoante os estudos, variando de 6 a 19 U/L. No entanto existem falsos positivos (neurobrucelose, ocasionalmente meningites bacterianas e fúngicas, toxoplasmose cerebral, linfoma cerebral) e falsos negativos (principalmente em crianças).

Imagiologicamente, a presença de realce meníngeo a nível basilar é o achado mais sugestivo da doença.

O **tratamento** desta forma de tuberculose não difere grandemente do utilizado nas outras formas. Apenas a urgência no seu início, instituído face à suspeita clínica e não apenas após confirmação laboratorial, e a sua duração, adiante referida, os diferencia.

Os fármacos com melhor penetração a nível do SNC são a Isoniazida, a Pirazinamida e a Etionamida. A Rifampicina tem menor penetração que os anteriores e o Etambutol e Estreptomina apenas penetram meninges inflamadas. Assim, o esquema baseia-se nos 3 fármacos habituais (Isoniazida, Rifampicina e Pirazinamida) e num quarto fármaco, o Etambutol ou a Estreptomina – o uso de quarto fármaco para tratamento da tuberculose, em qualquer das suas formas, é recomendado quanto a taxa de resistência primária à Isoniazida de um país é superior a 4% (caso de Portugal).

Sempre que possível deve preferir-se a via oral (eventualmente via sonda naso-gástrica), sendo a parentérica apenas utilizada quando exista estase gástrica.

Os fármacos devem ser todos administrados conjuntamente, em toma única diária, excepto naqueles cuja posologia assim não o permite.

Não esquecer a necessidade de prescrever a Piridoxina sempre que se utilizar a Isoniazida, para prevenir a neurotoxicidade associada a este fármaco.

Antibacilar (Dose/Kg)	Dose Habitual	Dose Máxima	Via
Isoniazida (10 a 15 mg/Kg/dia)	300 mg/dia	600 mg/dia	PO/IV/IM
Rifampicina (10 a 20 mg/Kg/dia)	600 mg/dia	900 mg/dia	PO/IV
Pirazinamida (15 a 30 mg/Kg/dia)	1,5 g/dia	2 g/dia	PO
Etambutol (15 a 20 mg/Kg/dia)	1200 mg/dia	1600 mg/dia	PO
Estreptomina (15 mg/Kg/dia)	1 g/dia	1 g/dia	IV/IM
Etionamida (15 a 20 mg/Kg/dia)	750 mg/dia	1 g/dia	PO
Cicloserina (5 mg/Kg 12/12h)	250 mg 12/12h	500 mg 12/12h	PO

A **duração do tratamento** deverá ser no mínimo 9 meses, eventualmente com prolongamento até 12 meses. Nesse sentido, a evolução clínica e laboratorial (exame citoquímico do LCR) são factores determinantes.

A intolerância ou resistência aos fármacos obriga-nos, por vezes, a utilizar associações menos eficazes, o que tem por consequência o prolongar dos tempos de tratamento (de 18 a 24 meses quando não há possibilidade de utilizar Isoniazida e Rifampicina). Nestas situações pode ser benéfico o uso de fármacos alternativos, como as quinolonas (Ciprofloxacina 750mg PO 12/12h, por exemplo) ou outros aminoglicosídeos (Amicacina 15 mg/kg/dia IM/IV, 12/12h, por exemplo).

A constatação que a SIDA e a tuberculose, que nesta co-infecção assume formas muitas vezes disseminadas, são duas epidemias que cursam em paralelo, colocou-nos o problema da terapêutica antituberculosa nestes doentes. Pese o referido, as regras a seguir são genericamente as mesmas,

apenas se justificando esquemas alternativos caso existam resistências ou toxicidades comprovadas aos antibacilares correntes.

Na forma meníngea da tuberculose a **corticoterapia** é frequentemente associada aos tuberculostáticos, especialmente nas formas graves (coma, sinais neurológicos focais, edema cerebral, hidrocefalia, bloqueio medular). No adulto é aconselhada a introdução de Prednisolona 20 a 40mg/dia (ou outro corticóide em dose equivalente) durante 2 a 4 semanas, com redução progressiva durante período similar.

Sempre que se constate imagiologicamente o desenvolvimento de hidrocefalia, o tratamento neurocirúrgico (implantação de "shunt" para derivação do LCR) não deve ser adiado. A presença de tuberculomas cerebrais, pelo contrário, raramente implica cirurgia, sendo suficiente o tratamento médico.

TUBERCULOSE NA INFECÇÃO VIH/SIDA

Num país de elevada prevalência de tuberculose (TB), como ainda é o nosso, o rastreio atempado e tratamento da mesma, associada ou não à infecção pelo VIH, devem constituir preocupação de relevo na prática clínica diária. Neste capítulo, referir-nos-emos exclusivamente à TB no contexto da infecção pelo VIH.

A **história epidemiológica** da TB sofreu alterações importantes em todo o mundo nas últimas décadas, em grande parte relacionadas com a pandemia da infecção pelo VIH:

- A TB constitui, em muitas zonas do globo – África, Ásia, América Latina, Europa de leste e alguns países do oeste europeu, incluindo Portugal – a doença oportunista mais frequentemente definidora de SIDA. Entre nós, tendo em conta todos os casos notificados até final de 2006, este valor ronda os 44%;
- A epidemiologia de ambas as situações é sobreponível, com maior incidência em países subdesenvolvidos e em determinados grupos sociais – utilizadores de drogas por via endovenosa, reclusos e pessoas com carências económicas;
- A TB acelera a progressão da infecção pelo VIH;
- Esta relação é bilateral, já que a infecção pelo VIH igualmente acelera a progressão da TB. Efectivamente, a importância da imunidade celular no controlo da tuberculose explica algumas das particularidades desta infecção nos indivíduos VIH+:
 - Elevada progressão de infecção para doença activa e reactivação frequente de focos latentes;
 - Muito maior probabilidade de reinfeção relativamente à população geral;
 - Maior percentagem de formas de apresentação atípicas;

Em termos mais práticos, após contacto com o BK, 1 em cada 10 indivíduos imunocompetentes virá a desenvolver TB ***durante toda a sua vida*** e 1 em cada 10 indivíduos co-infectados pelo VIH e BK virá a sofrer de TB ***por ano***. De tal modo estas doenças andam de “mão dada”, que a presença de TB é indicação para rastreio da infecção pelo VIH.

Apesar de tudo o referido anteriormente, a TB é perfeitamente curável se tratada correcta e atempadamente.

Quimioprofilaxia Primária

Há indicação para a sua realização em doentes VIH+ após contacto próximo com doente bacilífero, na tentativa de “anular” eventual inóculo que possa ter sido inalado, independentemente da sua reacção à prova tuberculínica e/ou tratamentos prévios.

O esquema utilizado passa pela toma de Isoniazida, nas doses preconizadas para imunocompetentes, durante 9 meses.

Quimioprofilaxia Secundária

A quimioprofilaxia secundária, ou tratamento da TB latente, está indicada sempre que haja suspeita desta situação: lesões residuais de TB sem tratamento prévio, viragem tuberculínica (aumento ≥ 6 mm) ou prova tuberculínica positiva (induração > 5 mm, nestes doentes) – estas últimas de valorização algo complicada no nosso país, devido à vacinação generalizada da população com o BCG e devido aos registos deficientes / inexactos de resultados prévios. Logicamente, antes de iniciar um destes esquemas deve-se sempre excluir TB activa tendo em conta dados clínicos, imagiológicos e microbiológicos.

Apesar de não haver acordo generalizado nas várias *guidelines* existentes, os esquemas mais consensuais parecem ser a Isoniazida (9 meses) e a Rifampicina + Pirazinamida (2 meses); esquemas com menor força de evidência incluem a Rifampicina, com ou sem Isoniazida, também durante 2 meses.

Tal como nos imunocompetentes, à toma de Isoniazida deve ser associada a de Piridoxina, para evitar a neuropatia periférica induzida pela primeira.

De todo o modo, refira-se que os resultados dos estudos sobre benefícios a longo prazo desta estratégia nos infectados pelo VIH são ainda relativamente controversos.

Tuberculose Activa

O tratamento da TB no contexto de infecção pelo VIH, se bem que genericamente idêntico ao da restante população, assume **particularidades** resultantes, essencialmente, de alguns factores distintos:

1 – Farmacocinética alterada dos antibacilares:

- Possível má-absorção dos fármacos por alterações da mucosa da parede intestinal e presença de síndromas diarreicas;
- Interações medicamentosas muito importantes entre alguns fármacos anti-retrovíricos e as Rifamicinas (Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina);

2 – Maior frequência de estirpes de BK portadoras de resistência aos antibacilares, incluindo multi-resistência (resistência, pelo menos, à Rifampicina e Isoniazida);

3 – Maior incidência de efeitos adversos dos antibacilares e sobreposição de toxicidade entre estes e os anti-retrovíricos (hepatotoxicidade, exantemas, neuropatia periférica, ...);

4 – Maior taxa de abandonos da terapêutica e/ou menor adesão a esta;

5 – Maior incidência de reacções paradoxais no decurso do tratamento.

O **esquema terapêutico padrão** da TB prevê a utilização de Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol nos primeiros 2 meses, seguidos de Isoniazida e Rifampicina até cumprimento do tempo necessário ao tratamento da forma de TB em causa (pulmonar, óssea, meníngea, etc). A utilização de Etambutol nos 2 primeiros meses pretende aliviar eventual ineficácia do esquema triplo caso haja resistência à Isoniazida (a resistência primária nos últimos anos, entre nós, tem ocorrido em cerca de 5% dos casos).

No caso da tuberculose pulmonar sem complicações, o esquema clássico de 2 + 4 meses é aparentemente aplicável aos VIH+ com segurança, parecendo não terem fundamento as preocupações iniciais de maior taxa de recidivas relativamente a esquemas de 2 + 7 meses. Nas restantes formas de TB os tempos terapêuticos são sobreponíveis aos preconizados em imunocompetentes.

As **doses dos fármacos**, com as excepções respeitantes à utilização conjunta com alguns anti-retrovíricos, são idênticas às normalmente utilizadas.

A avaliação clínica e o controlo bacteriológico da infecção são cruciais e, caso a resposta clínica não seja a esperada, algumas questões deverão ser levantadas:

- a) Há correcta adesão ao tratamento?
- b) É provável a má-absorção dos antibacilares?
- c) Existirão interações medicamentosas e, logo, menor eficácia dos antibacilares?
- d) Estaremos em presença de estirpes com resistências aos antibacilares?

A **toma vigiada dos antibacilares**, prática infelizmente pouco habitual no nosso país, é altamente desejável nestes doentes, particularmente quando as condições sociais e/ou comportamentais do doente não ofereçam garantias de uma correcta adesão ao tratamento. Lembra-se aqui que a má ou não adesão ao tratamento é a primeira causa de falência terapêutica na TB.

As **interacções medicamentosas** entre as Rifamicinas e os anti-retrovíricos, nomeadamente inibidores da protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa, explicadas mais detalhadamente noutro capítulo, levam à tendência actual de adiamento da terapêutica anti-retrovírica, se possível, pelo menos até que se completem os 2 primeiros meses de antibacilares. Isto evita a sobreposição de efeitos secundários, diminui as reacções paradoxais / recuperação imune e maximiza a adesão à terapêutica, pois são menos os comprimidos a tomar.

A propósito, refira-se que, em estudos mais recentes, o Efavirenz demonstrou poder ser usado com Rifampicina sem qualquer adaptação nas doses de ambos.

A inclusão de Rifampicina, idealmente, ou de Rifabutina, no esquema terapêutico é mandatória, já que os esquemas sem Rifamicinas são comprovadamente menos eficazes. Assim, a não utilização destes fármacos fica reservada para os doentes com grave toxicidade associada ou na infecção por estirpe resistente às mesmas. Nestes casos, os esquemas alternativos devem incluir a Estreptomicina (Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol, Estreptomicina) e, eventualmente, outro fármaco adjuvante (por exemplo, uma quinolona fluorada). Independentemente da forma de TB em causa, nestas situações o tratamento deve ser sempre mais prolongado – tal como nos imunocompetentes.

Neste grupo de doentes, as chamadas **reações paradoxais** são mais frequentes que na população em geral – variando de cerca de 10% em doentes imunocompetentes até 36% em doentes imunocomprometidos. Estas reações são exacerbações temporárias dos sintomas, sinais clínicos ou manifestações radiológicas, em doentes com boa resposta inicial à terapêutica antibacilar (por exemplo, ressurgir da febre, agravamento de derrames, aumento de adenopatias, etc).

Ocorrem sobretudo em doentes que iniciaram terapêutica anti-retrovírica concomitantemente, havendo aqui sobreposição com a reconhecida síndrome de recuperação imune dos doentes infectados pelo VIH, embora também possam ocorrer apenas com a toma dos antibacilares. Esta situação traduz uma melhoria da função imune e, conseqüentemente, da capacidade de resposta inflamatória à doença.

O quadro pode ser discreto, devendo ser medicado sintomaticamente com AINE's, mas pode assumir gravidade considerável (alargamento de gânglios mediastínicos com compromisso respiratório compressivo, padrão miliar na radiografia torácica com insuficiência respiratória grave, etc) necessitando nestes casos e após exclusão de outra patologia, de corticoterapia adjuvante (no adulto, 20 a 40 mg de Prednisolona ou outro corticóide em dose equivalente, durante 2 a 4 semanas e posterior diminuição progressiva durante intervalo de tempo similar).

Finalmente, gostaríamos de referir a absoluta necessidade de encaminhar os doentes portadores de TB resistente aos antibacilares, infectados ou não pelo VIH, particularmente se multi-resistentes, para centros especializados nesse tipo de casos. De acordo com as recomendações da OMS, deverão ser pessoas experientes e interessadas na matéria a seleccionar e orientar toda a terapêutica antibacilar, evitando erros graves com implicações tanto na vida do doente como, em última análise, na saúde pública.

Quadro

Problema(s)	Atitudes a Tomar
Sobreposição de efeitos colaterais de antibacilares e anti-retrovíricos	- Diferir terapêutica anti-retrovírica pelo tempo mínimo necessário para identificar e manipular efeitos colaterais dos antibacilares (1 a 2 meses, idealmente 2 meses)
Interação entre Rifamicinas e anti-retrovíricos	- Comunicação frequente entre técnicos de saúde dos centros de infecção pelo VIH e de Tuberculose - Utilizar Rifabutina com adaptação de doses - Utilizar Rifampicina com Efavirenz
Reacções paradoxais após início de anti-retrovíricos	- Diferir terapêutica anti-retrovírica para depois da anti-tuberculosa se CD4+ relativamente elevados (> 200/ μ L) - Naqueles com CD4+ > 100 μ L e < 200/ μ L, diferir anti-retrovíricos até melhoria substancial da TB (1 a 2 meses) - Prevenir o doente e o técnico de saúde no sentido de estarem atentos aos quadros de reacções paradoxais - Agendar seguimento clínico precoce após início de anti-retrovíricos para detecção de reacções paradoxais e/ou efeitos secundários significativos

LEPTOSPIROSE

Introdução

A leptospirose é uma das zoonoses de maior expressão mundial, também frequente em Portugal. Caracteriza-se por um marcado polimorfismo das formas de apresentação clínica, podendo assumir aspectos que variam entre uma “síndrome pseudo-gripal” de evolução benigna, até situações mais graves e potencialmente letais, como a síndrome de Weil. Mundialmente existem duas zonas endémicas: a primeira engloba as Caraíbas e América Latina e a segunda inclui a maioria dos países e ilhas dos Oceanos Índico e Pacífico. Na Europa a doença é essencialmente reportada aos países Mediterrânicos e da Europa de Leste.

Desde 1986 é considerada uma doença de declaração obrigatória no nosso País.

Etiologia

Esta doença infecciosa é causada por espiroquetas (bactérias Gram-negativas) do género *Leptospira* e a sua classificação taxonómica sofreu uma revisão substancial.

No sistema de classificação tradicional baseado em serovars o género *Leptospira* contem duas espécies: *L. interrogans* (218 serovars) – que inclui os organismos patogénicos e *L. biflexa* (60 serovars) – que representa os organismos saprófitas. Em cada espécie os serovars estão organizados em serogrupos baseados em semelhanças antigénicas: a *L. interrogans* contem 23 serogrupos e a *L. biflexa* contem 28 serogrupos. A *Leptospira interrogans* permanece a causa mais frequente de leptospirose humana em todo o mundo.

Os estudos baseados na hibridização do DNA vieram reformular a classificação, taxonomia que no entanto não é ainda usada rotineiramente na prática clínica.

A designação do serovar e do serogrupo são importantes epidemiologicamente porque existe uma forte associação entre certos serovars com reservatórios animais bem como diferenças na distribuição geográfica das espécies (ex: *Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae*).

Um único serovar pode ser responsável por múltiplas manifestações clínicas e por outro lado uma determinada síndrome pode ser da responsabilidade de vários serovars. As formas ictericas e mais graves são habitualmente causadas pela *L. icterohaemorrhagiae*; as formas anictéricas e benignas são provocadas frequentemente pela *L. canicola*, *L. ballum*, *L. grippityphosa*, *L. pomona*, *L. sejroe* e outras.

Epidemiologia

Na natureza, os reservatórios habituais das leptospirosas são fundamentalmente os roedores (especialmente os ratos), mas muitos outros animais (selvagens ou domésticos) podem ser infectados. As leptospirosas estabelecem uma relação simbiótica com o seu hospedeiro persistindo nos túbulos renais durante anos; uma vez excretados pela urina, estes microrganismos podem permanecer viáveis durante dias ou meses no solo e na água, sendo esta última considerada um importante veículo de transmissão.

O homem infecta-se acidentalmente através da mordedura de roedores, após contacto directo da pele lesada ou das membranas mucosas com urina, sangue ou tecidos de animais infectados ou após exposição a colecções de água conspurcadas.

Certos grupos profissionais têm particular risco de adquirir esta infecção como é o caso dos veterinários, agricultores, trabalhadores de matadouros, minas, esgotos e da indústria pesqueira, trabalhadores de laboratório e militares. No entanto actividades recreativas e de lazer como a caça, a pesca, a canoagem e banhos em águas estagnadas podem constituir factor de risco para a aquisição desta infecção.

Parece haver uma distribuição sazonal, ocorrendo a maioria dos casos no Verão e Outono.

Clínica

A leptospirose assume um curso clínico variável, podendo manifestar-se como uma doença sub-clínica, como uma infecção sistémica auto-limitada ou como uma doença potencialmente fatal caracterizada por falência multiorgânica.

Embora esta zoonose tenha sido classicamente descrita como uma doença bifásica, menos de 50% dos casos exibem esta evolução; após um período de incubação de 4 a 15 dias (em média 10 dias), surgem de forma habitualmente abrupta, os primeiros sintomas: febre alta, mialgias (atingindo particularmente os músculos da coxa e da região lombar e associadas a hiperestesia cutânea), cefaleias (geralmente frontais), tosse seca, dor abdominal, prostração e mal-estar geral. Por volta do 3º-4º dia surge a sufusão conjuntival, dado do exame objectivo muito característico; são sinais menos comuns o eritema cutâneo (lesões maculares, maculopapulares ou urticariformes), a hepatomegalia, a esplenomegalia e as linfadenopatias. Nesta primeira fase, com a duração aproximada de 4-7 dias e denominada de “fase leptospirémica”, o microrganismo pode ser isolado no sangue e no LCR.

Segue-se um curto período de apirexia (3-4 dias) durante o qual se verifica uma franca melhoria clínica. A segunda fase da doença (com a duração de 4-30 dias, e por vezes mais), também denominada “imune”, “tóxica” ou “leptospirúrica”, inicia-se com nova elevação térmica, acentuação do quadro miálgico, cefaleias intensas, exantema cutâneo, rigidez da nuca; eventualmente, pode ocorrer icterícia, diátese hemorrágica, insuficiência renal (esta última a requerer por vezes terapêutica dialítica) e colapso cardio-vascular, que caracteriza a síndrome de Weil. Esta fase é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos circulantes e pelo desaparecimento das leptospiras no sangue e LCR, podendo estas ser isoladas na urina.

O período de convalescença é lento e marcado por uma profunda astenia.

Apesar de uma evolução habitualmente benigna e autolimitada (em cerca de 90% dos casos), a leptospirose pode evoluir para um desfecho letal nas formas graves da síndrome de Weil. As causas mais frequentes de morte são a falência renal e/ou hepática, o colapso cardio-vascular, as complicações hemorrágicas (sobretudo hemorragias digestivas) e pulmonares (síndrome de dificuldade respiratória do adulto), naturalmente agravadas com a idade.

Diagnóstico

Apesar dos dados clínicos e epidemiológicos serem fundamentais para o diagnóstico desta zoonose, a sua confirmação é sempre laboratorial.

Cultura (sangue, LCR, urina) – necessita de meios apropriados, é difícil, requer mais de 16 semanas e a sua sensibilidade é baixa.

Serologia – o teste de aglutinação microscópica (MAT) é o teste standard de referência, no qual o soro do doente reage com uma suspensão de antigénios vivos de serovars de leptospira; tem uma sensibilidade e especificidade elevadas, 92 e 95% respectivamente. A leptospirose é confirmada serologicamente quando se verifica uma elevação quatro vezes ou mais do título de anticorpos entre a fase aguda e a fase de convalescença. Testes alternativos incluem a hemaglutinação indirecta (IHA) e ELISA.

Exame directo – consiste na observação de um esfregaço em microscopia de fundo escuro; é pouco sensível e específico.

PCR (Polymerase Chain Reaction) – técnica molecular que detecta o DNA da leptospira no soro, urina, humor aquoso e LCR; é mais sensível que a cultura ou a serologia, sendo útil durante os primeiros 7-10 dias de doença.

- As análises laboratoriais de rotina não são específicas, no entanto podem orientar o diagnóstico:
- leucócitos- habitualmente <10G/L (com “desvio esquerdo” em 2/3 dos doentes)
 - trombocitopenia
 - elevação das transaminases (habitualmente <200U/L)
 - elevação da CK (ocorre em 50% dos casos)
 - alteração da análise sumária de urina – proteinúria, piúria, hematúria microscópica, cilindros granulosos
 - disfunção hepática e insuficiência renal na S. Weil.

Tratamento

Mantém-se actual o debate quanto à melhor estratégia terapêutica desta zoonose, uma vez que a doença tem uma história natural variável e a sua patofisiologia é insuficientemente conhecida. Neste contexto, permanece a controvérsia quanto à eficácia dos esquemas terapêuticos disponíveis. No entanto, quando iniciada precocemente, a antibioterapia permite encurtar o tempo de pirexia, impedir o desenvolvimento das formas graves e prevenir (ou pelo menos encurtar) o período de leptospirúria. Consoante a gravidade dos casos podem utilizar-se antibióticos por via endovenosa ou por via oral, sendo o tempo de antibioterapia preconizado de 7 dias.

Historicamente, os antibióticos mais recomendados incluem a penicilina G aquosa (1.5 milhões de unidades e.v. 6/6H), ampicilina (1g e.v. 6/6H) e a doxiciclina (100 mg per os ou e.v. 12/12H).

Ensaio clínico recente compararam a eficácia das cefalosporinas – ceftriaxona (1g e.v. id) e cefotaxime (1g e.v. 6/6H) – no tratamento da leptospirose grave. Em ambos os estudos a duração da febre, a duração da disfunção de órgão e a taxa de mortalidade foram semelhantes, quando comparados com a penicilina; também importante é o facto de o espectro de acção destes fármacos ser mais vasto (o que permite o tratamento de outras infecções como sépsis a Gram-negativos e rickettsioses), além da sua boa penetração no LCR.

Outro avanço recente no tratamento da leptospirose é a utilização de macrólidos. O seu interesse advém da comodidade de administração, menor número de contra-indicações do que a doxiciclina e menor número de efeitos secundários, além da sua comprovada eficácia “in vitro” e “in vivo”. A azitromicina é uma boa opção nos casos moderados.

As fluorquinolonas apresentam-se como fármacos potencialmente promissores, embora não existam estudos clínicos suficientes para a sua recomendação: a comodidade de administração, o amplo espectro de acção e o perfil de efeitos secundários, torna estes agentes candidatos para a terapêutica empírica.

Considerações especiais:

- os casos que evoluem com insuficiência renal grave poderão exigir o recurso à hemodiálise ou à hemofiltração;
- a corticoterapia tem-se revelado eficaz na trombocitopenia acentuada;
- a forma pulmonar hemorrágica é uma entidade recentemente reconhecida cuja abordagem terapêutica não está claramente definida; alguns estudos apresentam bons resultados com a utilização de desmopressina, enquanto outros sugerem a inalação de óxido nítrico ou “pulsos” de corticóides;
- nos casos de icterícia grave e prolongada é sugerido o recurso à plasmáfereze.

Prevenção

Dada a extensa dispersão do agente e a grande variedade de hospedeiros possíveis, a profilaxia desta zoonose não é tarefa fácil e assenta na melhoria das condições sanitárias da população e dos seus animais domésticos, nas campanhas de desratização, na utilização de vestuário protector pelos

indivíduos mais expostos (botas de borracha e luvas) e na tentativa de imunização dos animais e do Homem. O desenvolvimento de uma vacina humana constitui a abordagem ideal mas reveste-se de dificuldades uma vez que a resposta imunológica na leptospirose não está ainda adequadamente clarificada. Existem vacinas animais mas a constante modificação das espécies e serovars, impede a protecção total e não evita a leptospirose animal com a consequente contaminação do meio ambiente.

A quimioprofilaxia com doxiciclina 200mg uma vez por semana, tem indicação em circunstâncias especiais (por exemplo militares) e quando a exposição é por curto prazo de tempo.

INFECCÕES URINÁRIAS

Introdução

As infecções urinárias englobam várias entidades clínicas com um denominador comum - a presença de microrganismos em número elevado, em qualquer parte do aparelho urinário.

Na prática clínica valoriza-se a presença de colónias em nº superior a 10^5 , na urina do jacto médio, conhecida como bacteriúria significativa, traduzindo de um modo geral, infecção.

Sintomas de disúria, urgência e frequência não acompanhadas de bacteriúria significativa, têm sido designados por síndrome uretral. Hoje reconhece-se que uma parte destas são representadas por infecções associadas a contagens $>10\ 000$ colónias de um único agente, e que é preciso valorizar, especialmente no sexo masculino.

As infecções agudas do aparelho urinário são geralmente subdivididas em duas categorias:

- Infecções urinárias baixas: uretrite e cistite
- Infecções urinárias altas: pielonefrites

A cistite e a pielonefrite são das infecções que mais vezes levam a mulher a procurar o médico.

Embora clinicamente seja impossível estabelecer o diagnóstico diferencial entre a infecção confinada à bexiga da que atinge o rim, não deixa de ter interesse, na orientação do diagnóstico e da terapêutica inicial, a habitual distinção entre a síndrome de cistite, definida pela presença de sintomas urinários baixos e a de pielonefrite em que aqueles se fazem acompanhar de febre e dor lombar.

Epidemiologicamente as Infecções urinárias subdividem-se em nosocomiais e adquiridas na comunidade. Parte das infecções adquiridas no ambulatório ocorrem na mulher jovem, e, embora associadas a grande morbidade, carecem de gravidade. Já no respeitante às adquiridas no Hospital, tem que se atender à debilidade do doente, face à doença que motivou o internamento e as resistências bacterianas inerentes às bactérias colonizadoras associadas ao factor cateterização. O risco de infecção é 3-5%, por dia de cateterização e a sua complicação mais significativa, a bacteriémia por bacilos Gram negativos, ocorre em pelo menos em 1% daquelas.

Etiologia- A *E. coli* uropatogénica é o agente causal em 70-95% das infecções urinárias adquiridas na comunidade e 50% das nosocomiais. Em casos de infecção associada a fenómenos obstrutivos (nomeadamente litíase renal e dos canais excretores), no idoso, no imunodeprimido e nas adquiridas em meio Hospitalar é de esperar encontrar com relativa frequência outros Gram negativos (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* etc.) e Estafilococos.

Diagnóstico- Nas cistites agudas esporádicas da mulher jovem, não grávida, sem alterações estruturais conhecidas do seu aparelho excretor, o diagnóstico deve ser presuntivo (baseado na clínica) e o tratamento empírico. Na presença da associação dos sintomas: disúria e aumento da frequência das micções, a probabilidade de infecção urinária é superior a 90%. No entanto deve ser sempre questionado a presença de corrimento vaginal/uretral, de forma a ponderar no diagnóstico diferencial as DSTs e a necessidade de observação ginecológica.

O teste rápido para pesquisa de leucocitúria e o exame directo da urina e do seu sedimento, é um bom guia (ao separar infecções por Gram negativos das por Gram positivos) na escolha do antibiótico a prescrever empiricamente, em infecções de maior gravidade, ou quando os sintomas são limitados e difíceis de valorizar.

A prévia colheita de urocultura e hemoculturas com antibiograma são essenciais na abordagem das Infecções complicadas, especialmente nas que não respondem ao tratamento e para avaliação de resistências.

Está indicado despistar alterações estruturais potencialmente corrigíveis, nos casos de infecção de repetição do homem não idoso, recaídas e pielonefrites com bacteriémia da mulher.

Tratamento

Cistite não complicada na mulher:

Co-trimoxazol -160/800 mg de 12-12 h durante 3 dias.

Nitrofurantoina -100 mg de 6-6 h durante 3 a 7 dias.

Amoxicilina + Ácido clavulânico -500+125 mg de 8-8 h durante 3 a 7 dias.

Actualmente preconiza-se que o tratamento com Quinolonas : Norfloxacin – 400 mg ou a Ciprofloxacina - 250 mg de 12-12 h durante 3 a 7 dias, não deva ser prescrito empiricamente.

Das mulheres afectadas, 20 a 30% poderão desenvolver infecções recorrentes, não relacionadas com alterações estruturais, sendo a sua abordagem efectuada com auto-tratamentos e profilaxia com antibióticos em baixa dosagem.

Na grávida a cistite aguda e a bacteriúria assintomática devem ser tratadas durante 7 dias com Amoxicilina (± Ácido clavulânico), cefalosporina ou nitrofurantoína, havendo necessidade de efectuar uroculturas de controlo pós-terapêutica e, mensalmente, até ao parto.

Pielonefrites:

Na presença de clínica sugestiva, o tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível, após colheitas para os exames bacteriológicos, optando por antibióticos orais ou ev, bem como por regime de internamento ou de ambulatório, em função do grau aparente de gravidade.

De um modo geral, a pielonefrite na mulher jovem, previamente saudável, não grávida, sem sinais de sépsis e com razoáveis condições sócio-económicas, considera-se não complicada e o seu tratamento poderá ser efectuado em regime domiciliário. Nos restantes grupos de doentes, deve ser ponderado o internamento.

Tratamento da pielonefrite aguda não complicada da mulher

Fluroquinolonas - 7 dias.

Ciprofloxacina - 500 mg, oral, de 12-12 h ou 200 a 400mg EV de 12-12h.

Levofloxacina - 250 mg , oral, de 24-24h.

Cefalosporinas- 14 dias.

Cefixime - 400 mg cada 12 a 24-24h oral

Ceftriaxona - 1g IM ou EV de 24-24h.

Amoxicilina + Ácido clavulânico - 500+125 mg, oral, de 8-8 h durante 14dias.

Co-trimoxazol -160/800 mg de 12-12 h, oral, durante 14 dias.

Tratamento da pielonefrite aguda no doente hospitalizado

Fluroquinolonas: Ciprofloxacina - 200 a 400mg EV de 12-12h. ou Levofloxacina -500 mg EV/24h.

Cefalosporinas: Ceftriaxona - 2g EV cada 24h ou Ceftazidima – 1g de 8-8h EV.

Ertapenem – 1g EV cada 24h.

Aminoglicosídeos: Gentamicina, Netimicina, Tobramicina - 4,5 a 7 mg/kg em dose única ou repartida de 8-8 h IM ou EV lento.

Piperacilina+ tazobactam - 4.5mg EV cada 8h.

O tratamento é iniciado empiricamente, geralmente por via EV, passando logo que possível à via oral, tendo em consideração os factores de risco inerentes ao doente e padrões de resistência conhecidos na Instituição ou área geográfica. Na presença de obstrução do aparelho urinário, impõe-se a sua correcção cirúrgica urgente.

Em circunstâncias excepcionais, em que os focos infecciosos não possam ser removidos, deve-se estabelecer um período de supressão antibiótica em doses baixas, no sentido de prevenir a morbilidade de infecções recorrentes.

Na grávida a hospitalização está indicada e geralmente dá-se preferência à administração endovenosa de ampicilina+aminoglicosídeo ou de uma cefalosporina de 3ª geração.

Uma vez disponíveis os resultados dos ex. culturais, deve-se substituir o primeiro esquema antibiótico por outro de espectro mais estreito, de acordo com o TSA, e que mantenha uma boa relação custo-eficácia.

Particularidades do diagnóstico e tratamento das infecções urinárias no Homem

A bacteriúria assintomática, frequente no homem com mais de 65 anos não tem indicação para tratamento, por não reduzir significativamente os episódios sintomáticos e a mortalidade, aumentando porém, o risco de efeitos adversos e de colonização por bactérias com resistências aos antibióticos.

Dada a dificuldade em excluir a prostatite no homem com sintomas de infecção urinária, o tratamento “standard” deverá ser efectuado durante 14 dias com uma Quinolona, pela sua boa penetração nos fluidos prostáticos.

Infecção urinária em algaliados de longa duração

Todos os algaliados de longa duração são bacteriúricos por um ou mais microrganismos. O cateter é um foco indutor de piúria, pelo que o aspecto da urina com piúria não deve ser motivo para a requisição de uroculturas e os testes de despiste de leucocitúria não têm qualquer interesse neste contexto.

A urocultura apenas está indicada em caso de suspeita de sépsis, na investigação de síndrome febril e ou alterações do estado geral do doente.

A profilaxia antibiótica, de um modo geral, não está recomendada para evitar episódios sintomáticos. Poderá ser considerada nos doentes em que o número e gravidade das infecções tenham grande impacto na qualidade de vida do doente.

Os antibióticos a prescrever devem ser iniciados em função da gravidade da apresentação clínica e comorbilidades. O tratamento dos casos menos complicados inicia-se com uma Quinolona ou Amoxicilina + Ac. clavulâmico (após colheita de urocultura e mudança de cateter) e deve manter-se durante sete dias, se a evolução for favorável.

INFECÇÕES EM TOXICODPENDENTES

As infecções virais serão abordadas em outro capítulo.

As infecções em utilizadores de drogas ilícitas constituem muitas vezes um desafio para os clínicos por uma multiplicidade de razões:

- Aspectos psicossociais complexos (má aderência ao seguimento médico e à terapêutica);
- Antibioterapia prévia frequente;
- Multiplicidade de gérmens envolvidos;
- Febre e sinais inflamatórios frequentemente ausentes.

Infecções mais frequentes

1 – *Pele e tecidos moles*

Infecções muito frequentes nesta população, sobretudo as colecções abcedadas e celulites. Os locais afectados relacionam-se com os acessos venosos utilizados pelos consumidores (mais os membros superiores).

A flora encontrada nestas infecções é na maioria dos casos uma flora mista – *S. aureus* (incluindo *S. aureus* meticilino-resistente adquirido na comunidade) e anaeróbios provenientes da boca (estes últimos devido ao hábito que têm os toxicómanos de passar a agulha na boca para a “lubrificar” antes de se injectarem. Outros microorganismos potencialmente envolvidos são os *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e outros Gram negativos (*E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Serratia*).

Testes diagnósticos específicos:

Coloração por Gram, cultura e sensibilidade de material colhido do local infectado.

Terapêutica:

Estas situações podem evoluir para infecções necrosantes difusas e, assim, a drenagem cirúrgica atempada (quando indicada) e antibioterapia precoce são essenciais. O regime de tratamento (em ambulatório ou internamento) e a via de administração dos fármacos depende da gravidade da situação.

Clindamicina 450-600mg de 6/6horas;

Cefazolina 1g EV de 8/8horas + Metronidazol 500mg de 8/8 horas;

Piperacilina-Tazobactam 3,375 g de 6/6 horas ou 4,5 g de 8/8 horas;

Vancomicina 15 mg/Kg de 12/12h + Metronidazol 500mg de 8/8 horas;

Teicoplanina 6 mg/Kg de 12/12h (primeiras 3 tomas) seguido de 6 mg/Kg id +Metronidazol 500mg de 8/8 horas;

Linezolid 600 mg 12/12h + Metronidazol 500mg de 8/8 horas.

2 – *Osteoarticulares:*

Podem resultar de disseminação hematogénia (endocardite, p.ex.) ou de focos de contiguidade (pele e/ou tecidos moles).

Esqueleto axial é o mais atingido.

As manifestações clínicas são variáveis e podem ou não incluir queixas constitucionais e sinais e sintomas locais dependentes do local atingido (dor, tumefacção, incapacidade funcional, défices motores).

As infecções piogénicas predominam (> 90% dos casos):

- *S. aureus*;

- Estreptococos do grupo A e G;
- Bacilos Gram – negativo;
- Polimicrobianas.

As infecções não piogénicas do esqueleto incluem a tuberculose e as infecções por *Candida* spp.

Testes diagnósticos específicos:

Necessárias punção aspirativa e/ou biopsia para exame directo e cultural.

Terapêutica (empírica, até isolamento do germen):

Devem utilizar-se AB endovenosos durante 4-6 semanas e limpeza cirúrgica se necessário.

Flucloxacilina (2 g EV 6/6 horas) + Ciprofloxacina (750 mg oral 12/12 h)

Na infecção por *Candida* spp, deverá utilizar-se a Anfotericina B, os derivados azóis ou as equinocandinas (caspofungina).

Para as osteomielites, infecções graves e possíveis infecções por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes associar Vancomicina ou Teicoplanina nas doses acima descritas.

3 - ***Endocardite Infeciosa***

Causa mais comum de bacteriémias nos toxicod dependentes.

Os *S. aureus* (incluindo *Staph. aureus* meticilino-resistente adquirido na comunidade) e os Estreptococos dos grupos A, B, G são os microorganismos mais frequentemente envolvidos e, no conjunto, representam > 75% dos casos.

O *S. epidermidis* aparece com menos frequência; Enterococos e germens Gram-negativo são pouco frequentes. Os fungos, sobretudo *Candida* não albicans representam cerca de 5 % dos casos.

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento das infecções polimicrobianas.

A válvula tricúspide é a mais atingida, excepto nas mulheres, em que predomina o atingimento da mitral (> incidência de prolapso).

Manifestações clínicas variáveis: febre, sintomas constitucionais, infiltrados pulmonares frequentes na endocardite do coração direito (embolização séptica); febre nem sempre presente (apenas 35% dos doentes com endocardite da tricúspide apresentam sopro).

Sinais clássicos são raros (nódulos de Osler, lesões de Janeway).

Testes diagnósticos específicos:

Hemoculturas positivas em 80-100% dos casos.

Ecocardiograma sugestivo em cerca de 90% dos casos.

Terapêutica:

Empírica:

Penicilina G 3.000.000 U EV de 4/4 horas (4 semanas)

OU

Ampicilina 3 g EV de 6/6 horas + Gentamicina 1mg/Kg de 8/8 horas (2 semanas)

OU

Vancomicina 15 mg/Kg EV de 12/12 horas (< 2 g cada 24 horas) + Gentamicina 1mg/Kg de 8/8 horas.

Enterococo:

Ampicilina 3 g EV de 6/6 horas + Gentamicina 1mg/Kg de 8/8 horas (4 semanas)

OU

Vancomicina 15mg/Kg de 12/12h, EV se alergia à Penicilina.

Estafilococo:

Flucloxacilina 3 g EV de 6/6 horas (4-6 semanas) + Gentamicina 1 mg/Kg de 8/8 horas durante 3-5 dias (discutível a associação do aminosídeo)

OU

Vancomicina 15 mg/Kg de 12/12 horas (<2 g cada 24 horas), EV (se se tratar de um Estafilococo meticilino-resistente) (4 a 6 semanas) + Gentamicina 1mg/Kg de 8/8 horas (3 dias) + (ou em alternativa à Gentamicina) Rifampicina 300 mg EV ou PO de 12/12 horas.

Estreptococo viridans:

Penicilina G 3.000.000 U EV de 4/4 horas (4 semanas) + Gentamicina 1mg/Kg de 8/8 horas (4 semanas).

As indicações cirúrgicas são semelhantes aos não toxicodependentes.

4 - **Infecções pulmonares**

São extremamente frequentes em toxicodependentes.

Podem ocorrer:

- Pneumonia bacteriana (a mais frequente);
- Embolização séptica a partir de focos distantes (endocardite direita, p.ex.);
- Derrame pleural/empiema;
- Abscesso pulmonar;
- Infecções pulmonares oportunistas associadas ao VIH.

Gérmens mais frequentemente envolvidos:

- *S. pneumoniae*;
- Anaeróbios da boca;
- *S. aureus*;
- *P. aeruginosa*.

Testes diagnósticos específicos:

Radiografia do tórax;

Antigénios urinários para *Legionella e Streptococcus pneumoniae*;

Cultura de aspirados traqueobrônquicos/expectoração/líquido pleural;

Hemoculturas;

Broncofibroscopia com lavado broncoalveolar na suspeita de pneumocistose;

Intradermoreacção com tuberculina.

Terapêutica:

Pneumonia (da comunidade):

a) Tratamento em ambulatório:

Macrólido p.o. (ex.: Azitromicina ou Claritromicina 500mg id);

Fluoroquinolona respiratória p.o. (ex.: Levofloxacina 750 mg id);

b) Tratamento em regime hospitalar:

β-lactâmico (Cefoxitina 1g EV de 8/8 horas OU Ceftriaxone 1g EV de 12/12 horas) + Macrólido e.v. (nas doses acima preconizadas) OU

Fluoroquinolona respiratória (Levofloxacina 750 mg iv id).

Flucloxacilina 2 g EV de 6/6 horas ou Cotrimoxazol 960 mg de 12/12 horas se *S. aureus* Meticilino-sensível.

Na pneumonia por *S. aureus* Meticilino-resistente usar Vancomicina, Teicoplanina ou Linezolid nas doses já referidas.

Na suspeita de Pseudomonas usar β -lactâmico anti-pseudomonas e antipneumocócico (Piperacilina-Tazobactam 4,5g i.v. de 8/8h, Cefepime 1 a 2g de 12/12 horas OU Carbapenemos - Imipenem 500 mg de 6/6 ou 8/8h ou Meropenem 1g de 8/8horas) + Quinolona antipseudomonas (Ciprofloxacina ou Levofloxacina) OU

β -lactâmico anti-pseudomonas e antipneumocócico (Piperacilina-Tazobactam 4,5g i.v. de 8/8h OU Cefepime 1 a 2g de 12/12 horas OU Carbapenemos) + Aminoglicosídeo (Amicacina 15 mg/Kg cada 24 h) + Azitromicina 500 mg id OU

β -lactâmico anti-pseudomonas e antipneumocócico (Piperacilina-Tazobactam 4,5g i.v. de 8/8h OU Cefepime 1 a 2g de 12/12 horas OU Carbapenemos) + Quinolona antipseudomonas (Ciprofloxacina ou Levofloxacina) + + Aminoglicosídeo (Amicacina 15 mg/Kg cada 24 h).

Abcesso pulmonar ou Pneumonia necrosante:

Clindamicina 600-900 mg de 6/6 horas + Netilmicina 6,5mg/Kg cada 24 h OU Imipenem 500mg de 6/6horas

Empiema pleural:

Terapêutica idêntica à do abcesso pulmonar, associada a drenagem e/ou descorticação pleural.

INFECÇÕES VÍRICAS

A terapêutica específica das infecções víricas é geralmente insatisfatória e o tratamento é fundamentalmente sintomático. Contudo, há já algumas patologias para as quais existe tratamento etiológico mais ou menos eficaz, sendo importante o seu conhecimento. Devemos no entanto alertar que esta área da medicina é objecto de investigação intensa, sujeito portanto a modificações muito rápidas, donde a necessidade duma actualização constante.

HEPATITES VÍRICAS

Introdução

A hepatite viral permanece um grave problema de saúde pública à escala mundial.

São conhecidos 8 agentes distintos (A,B, C, D, E, G,TT E SEN).

Os vírus A e E partilham as mesmas vias de transmissão - formas agudas.

Os vírus B, D e C podem evoluir para a cronicidade – riscos de cirrose e carcinoma hepático (CHC).

Para os vírus A, B (D) existe vacinação eficaz.

Principais medidas de prevenção: educação, imunização, terapêutica

Segundo a OMS - estratégia de actuação

1-Prevenção primária

- Detecção da hepatite vírica
- Controlar doença hepática crónica
- Avaliar exequibilidade de medidas de prevenção
- Adequar medidas ao tipo de transmissão
- Estabelecer meios de vigilância e investigação

2-Prevenção secundária

- Terapêutica - evitar o desenvolvimento de cirrose/CHC
- Prevenir transmissão a outros

Custos/Ano - 10 países EU (VHC,VHB,VIH) - 1,89 biliões (VHC-40%).

Alguns dados importantes a reter sobre a Hepatite B:

Existem 350 milhões de portadores crónicos, 75% Asiáticos

520.000 mortes anuais. Risco anual de cirrose - 12 %

A cirrose tem risco anual de falência hepática - 5.6% e CHC - 2.4%

O CHC é o 6º cancro mais comum sendo o seu risco 200 X superior na HVB.

A prevalência mundial do VHC cifra-se em 3%

Responsável por:

- 20% das hepatites agudas
- 70% das hepatites crónicas
- 40% dos casos de cirrose
- 60% dos hepatomas
- 30% dos transplantes hepáticos

Diagnóstico de Hepatite viral

- Clínico - icterícia, colúria, fezes claras, astenia, anorexia.
Laboratorial - Provas hepáticas (TGO e TGP são as mais importantes, apresentando elevações 10-100 X o valor normal)
- Marcadores Serológicos: abordagem simplificada do doente com hepatite aguda

Marcadores serológicos				
AgHbs	HAV IgM	HBc IgM	Anti-HVC	Interpretação
+	-	+	-	Hepatite B aguda
+	-	-	-	Hepatite B crónica
+	+	-	-	Hepatite A aguda +B crónica
+	+	+	-	Hepatite A e B agudas
-	+	-	-	Hepatite A aguda
-	+	+	-	Hepatite A e B agudas (AgHbs abaixo do limiar de detecção)
-	-	+	-	Hepatite B aguda (AgHbs abaixo do limiar de detecção)
-	-	-	+	Hepatite C

Adaptado de "Harrison"-1994

Terapêutica

Em todas as formas clínicas será fundamental evitar novas agressões hepáticas (evitar álcool e fármacos hepatotóxicos).

O repouso (não necessariamente absoluto) será recomendado nas fases agudas ou de agudização.

A alimentação deve ser equilibrada sem necessidade de restrições dietéticas a não ser as auto-impostas.

Hepatite Aguda – a terapêutica regra geral será sintomática, excepto nas formas graves da HVB em que se deverá optar por nucleosídeos e na HVC pela associação do Peginterferão e Ribavirina (durante 6 a 12 meses).

Hepatite Crónica

Considera-se Hepatite crónica (HC) a inflamação e necrose hepáticas de qualquer etiologia, com duração superior a 6 meses.

Clinicamente, embora possa haver períodos assintomáticos, a maioria dos doentes apresentam fadiga moderada a severa, com elevação das transaminases. Nas formas mais avançadas da doença poderá ser acompanhada de sinais de insuficiência hepática crónica e icterícia.

HEPATITE CRÓNICA B (HCB)

A evolução para a cronicidade depende fundamentalmente da idade e do estado imunológico do indivíduo. A infecção perinatal evolui para a cronicidade em cerca de 90% dos casos. No adulto jovem saudável apenas 1-2% dos casos evoluem para formas crónicas.

A lesão histológica tem importância prognóstica: a sobrevivida aos 5 anos na “Hepatite Crónica Persistente” é de 97%, na “Hepatite Crónica Activa” é de 86% e na “Hepatite Crónica Activa com Cirrose” é de 55%.

Com os avanços da investigação e nomeadamente da aplicação da Biologia Molecular à Medicina, a história natural da hepatite B sofreu modificações consideráveis, sendo hoje matéria de amplo debate.

Um aspecto muito importante, para além da histologia, é o grau de replicação viral, sabendo-se hoje que virémias moderadas e persistentes, por si só, cursam com risco elevado de hepatocarcinoma (CHC), como acontece com indivíduos que sofreram aquisição da infecção precocemente.

Interpretation of HBV Diagnostic Tests

Test	Acute Hepatitis B	Past Exposures (Immunity)	Previous Vaccination	Immune Tolerant	Chronic* eAg(+) (replicative)	Chronic* eAg(-) (replicative)	Inactive Carrier
HBsAg	+	-	-	+	+	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-	-	-
HBeAg	+	-	-	+	+	-	-
anti-HBe	-	+/-	-	-	-	+	+
anti-HBc	+	+	-	+	+	+	+
IgM anti-HBc	+	-	-	-	-	-	-
HBV DNA (PCR)	+	-	-	>100,000 c/mL	>100,000 c/mL	>10,000 c/mL	- or low +
ALT	Elevated	Normal	Normal	Normal	Elevated	Elevated	Normal

*indicated for antiviral therapy

Na hepatite crónica B consideram-se duas fases distintas:

Fase replicativa, caracterizada por: presença (ou não) do AgHbe, DNA do VHB, AgHBc intra-hepatocitário, alta infecciosidade e lesão hepática importante- (respectiva/ Hepatite b Ag e positiva / ou negativa).

Fase não replicativa, caracterizada por: ausência dos AgHbe, DNA do VHB (pode se detectável em títulos mínimos), e do AgHBc intrahepatocitário; presença no soro do AchBe; infecciosidade limitada e lesão hepática mínima.

Podemos considerar diversos tipos de portadores:

Portadores adultos do AgHbs: tipo mais comum na Europa Ocidental e EUA; transmissão dominante por via parentérica, sexual e horizontal (intra-familiar); típica/ têm AgHbe negativo e antiHbe positivo aquando do diagnóstico.

Hepatite neonatal: Sudoeste asiático e Pacífico Sul, representa cerca de 50% dos casos de hepatite; os doentes têm imunotolerância ao vírus durante o período neonatal e na infância. A seroconversão Hbe ocorre tardiamente na vida adulta. Em criança têm altos níveis de DNA com transaminases normais, apresentando na vida adulta, hepatite crónica activa com transaminases elevadas e AgHbe positivo.

Infecção VHB na África Subsariana, Alasca e Mediterrâneo: transmitida horizontalmente pessoa a pessoa durante a infância; transmissão perinatal rara; muitas crianças têm transaminases elevadas e a seroconversão Hbe acontece em geral na adolescência.

Hepatite crónica B com AgHbe negativo: estes doentes apresentam mutações do core e précore e representam um grupo emergente de doentes com HCB com doença hepática activa.

São AgHbe negativos e têm antiHbe positivo, têm enzimas hepáticas elevadas, doença hepática crónica e níveis relativamente baixos de DNA. São relativamente resistentes ao tratamento com interferão e nucleoside(ti)os. A prevalência destas mutações varia de 20 a 90 % nos doentes da área Mediterrânica, 10-38% da Ásia e Pacífico Sul e cerca de 10% dos doentes dos EUA.

Tal como aconteceu com hepatite C, a genotipagem do VHB deverá vir a desempenhar um papel importante a curto prazo, quer em relação às mutações do précore (mais comuns no genótipo D do que no A), a resposta ao tratamento (melhor no A e B) e maior risco de evolução para cirrose (no genótipo C e D) e para CHC (no genótipo C).

Terapêutica – Objectivos Gerais

As terapias correntes são inadequadas para a erradicação viral.

Estão aprovados actualmente para o tratamento da HCB 2 grupos principais de fármacos: imunomoduladores e análogos nucleoside(ti)os, o que perfaz seis fármacos: o interferão alfa 2a e 2b, e o peginterferão alfa, a lamivudina, o adefovir, a telvibudina, o entecavir e o tenofovir.

Existem objectivos terapêuticos a curto e longo prazo. Os 1ºs incluem atingir resposta virológica (com negatificação do DNA-VHB por “*Polimerase Chain Reaction*”- PCR), seroconversão do AgHbe, e normalização da função hepática. (Sabe-se que a persistência mm de baixos níveis de virémia condicionará insucesso terapêutico e risco aumentado de resistências no futuro).

Os 2ºs referem-se ao aumento da sobrevida, à prevenção da cirrose e complicações da doença avançada, como o CHC, objectivos possíveis desde que a terapêutica tenha resultado em resposta virológica sustentada. Assim, estão definidos modelos de resposta quanto ao Tipo e Momento da sua obtenção:

Definição de resposta na terapêutica da HB crónica

Tipo de resposta

- Bioquímica (RB): < da ALT para valor normal
- Virológica (RV): < do DNA-VHB (<1 log às 12 semanas ou NEG) e perda do AgHBe
- Histológica (RH): < 2 no índice de actividade inflamatória (HAI)
- RV parcial- DNA: > 200UI/ml à 24ª semana de terapia com nucleosido (ou 48ª semana com adefovir)
- Resposta Completa (RC): Resposta combinada (RB, RV, e perda do AgHbs)

Momento em que surge resposta

- “*On therapy*” - durante a terapia
- Resposta mantida -persiste durante a terapia
- “*Off Therapy*” - após descontinuar terapia
- Resposta Sustentada (RS-6) - 6 M após descontinuação
- Recidiva - varia com o momento em que surge - (ex. “breakthrough”- durante o tratamento).

AASLD “Guidelines” 2007- que doentes seleccionar para terapêutica?

- Recomendações semelhantes para a hepatite B Crónica AgHBe Positiva e Negativa.
- Nos doentes sem cirrose:
 - ALT >2x valor normal (VN) e DNA >20.000UI/ml (no AgHBe +) e >2.000UI/ml (no AgHBe -)
 - ou biopsia com hepatite moderada ou severa e ALT >2x VN;
- Na cirrose
 - Iniciar terapêutica independentemente dos níveis de ALT/DNA

O Interferão foi aprovado no início da década de 90 com as seguintes indicações

- AgHbs positivo; transaminases aumentadas (>2x)
- Biopsia com evidência histológica de lesão hepática em actividade
- DNA do VHB positivo; AgHbe positivo
- Doença hepática compensada.

Posologia: Interferão alfa 5 milhões, UI, sc, id, 4 meses ou
10 milhões UI, sc, 3x/semana 4 meses.

Induz remissão mantida (perda do AgHbe) em 25-40% dos doentes, associada a perda do AgHbs em 10% dos casos; não induz emergência de estirpes resistentes.

Vigilância/avaliação do tratamento

- Clínica; transaminases a cada 2-4 Semanas;
- AgHbs, AgHbe e DNA do VHB no início, às 12 semanas, no final e 6 meses depois do tratamento.

A probabilidade de resposta ao interferão é maior se:

- níveis baixos de DNA do VHB (< 20x10⁸ UI/mL)
- elevação substancial das transaminases (>4 a 5x VN)
- baixa concentração do AgHbe
- genótipos A e B.
- actividade na biopsia hepática (necrose, inflamação)
- curta duração da doença
- aquisição da doença na vida adulta
- VIH negativo, ausência de insuficiência hepática.

No AgHbe neg o genótipo D é o de pior resposta.

O Peginterferão alfa, na dose 180 µg/semana por 12 meses, é utilizado nos dois tipos de HCB, tendo as mesmas indicações e monitorização do interferão.

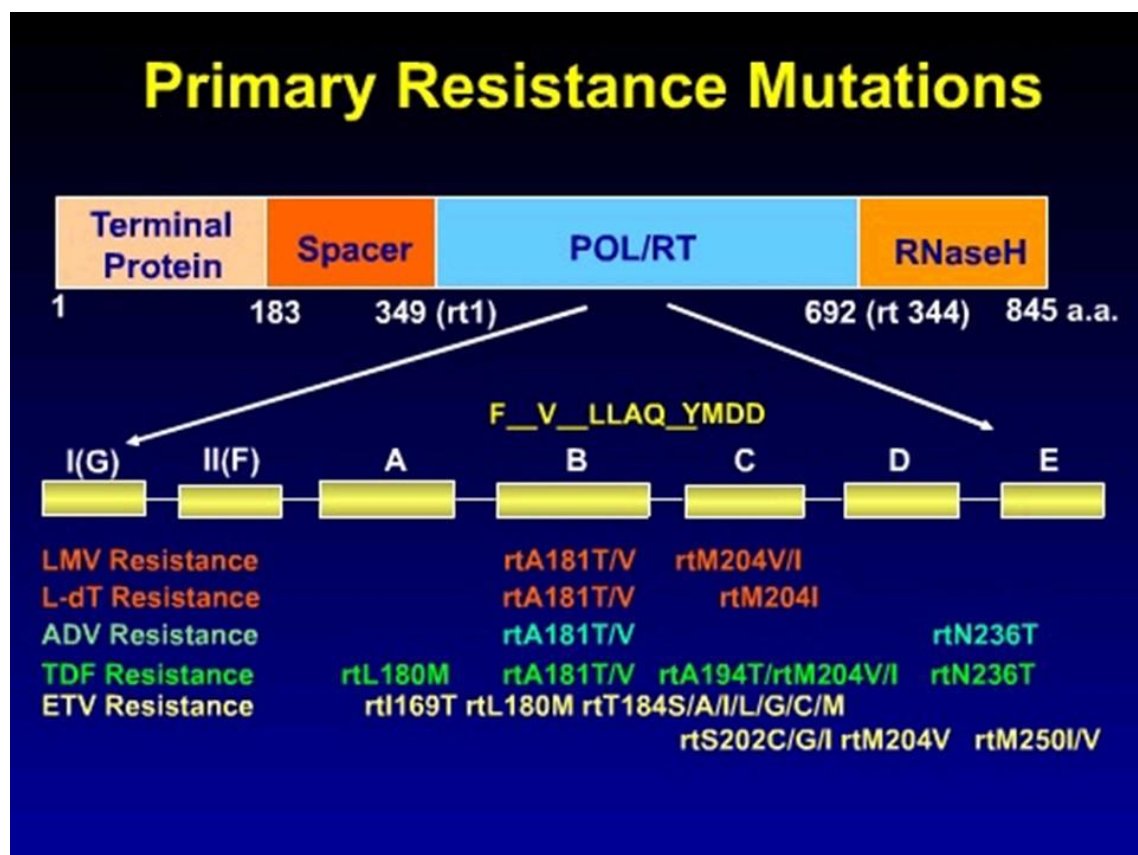
Dos análogos nucleosídeos, a lamivudina foi a 1^a a ser aprovada pela FDA em 1999 para tratamento da HCB, na dose de 100 mg dia, por via oral durante um ano.

Todas as drogas deste grupo actuam por inibição competitiva da polimerase viral de que resulta uma diminuição da produção de partículas infectantes virais limitando a transmissão do VHB a hepatócitos não infectados. Contudo, nenhum dos fármacos correntes é capaz de evitar a produção *de novo* do cccDNA no hepatócito infectado.

Nenhum destes fármacos condiciona perda do AgHbs (exceptuando, possivelmente, o Tenofovir). Apresentam risco comum de indução de resistências, função das suas maiores ou menores potência relativa, barreira genética e duração da sua utilização.

A lamivudina tem muito boa biodisponibilidade por via oral e é muito bem tolerada. Actua por bloqueio da DNA polimerase, sendo a sua actividade independente da imunidade do hospedeiro, ao contrário do interferão. Induz uma diminuição da DNA do VHB de 4 log condicionando uma taxa de resposta de 32% (perda do AgHbe) com 17% de seroconversão AcHbe, normalização mantida das transaminases em 41% e melhoria histológica em 52%.

Indicações do tratamento com lamivudina: deixou de ser fármaco de 1ª linha no tratamento da HCB, excepto em 3 situações: no 3º trimestre de gravidez com virémia elevada (prevenção da transmissão fetal, associado à vacinação do RN); na profilaxia da recidiva, aquando da terapia imunossupressiva no portador VHB; e na hepatite aguda grave. Usa-se também em associação com outros fármacos na co-infecção pelo VIH ou imunossupressão de outra etiologia; é segura em doentes com descompensação hepática, podendo ser eficaz nos doentes que não responderam ao tratamento com interferão. A limitação *major* ao tratamento com lamivudina é a emergência de estirpes resistentes por mutação dum gene da DNA polimerase (YMDD). A sua frequência varia de 15 a 30% no primeiro ano de tratamento até 54-90% ao fim de 3 anos de tratamento.



Novas terapêuticas

Actualmente e com o passar dos anos e aquisição de experiências com a utilização destes novos fármacos foi perceptível a dificuldade de estabelecer regras para a optimização destas terapêuticas, que apresentam à partida limitações. São anti-virais com potência e eficácia variáveis e resistência induzida, factores que muitas vezes aumentam com a duração do seu uso.

Em monoterapia, apresentam ainda resistências cruzadas por vezes múltiplas, cujo conhecimento é imprescindível para sua utilização criteriosa. Esboçam-se hoje estratégias para otimizar a terapia da HCB, devendo evitar-se o uso de drogas em monoterapia sequencial e com perfis de resistência cruzada, utilizar aquelas com maior potência e barreira genética (ex: Entecavir/Tenofovir), e estabelecer uma monitorização proficiente: se à 12^{as} o DNA não negativar (avaliação por PCR) ou pelo menos não diminuir $< 1 \log$ (“Não Resposta Primária”), optar por “*Add on Therapy*” ou “*De Novo Therapy*”. O mesmo está aconselhado às 24^{as} (ou 48^{as} com o Adefovir) se a virémia for $>200\text{UI/ml}$ (“Resposta Parcial”).

Adefovir (ADV) - Análogo dos nucleotídeos eficaz nas estirpes selvagens e nos mutantes resistentes à Lamivudina. Dose 10 mg/dia, por via oral. Não foram relatadas resistências até às 136 semanas de tratamento. Pode causar insuficiência renal. Deve ser usado primariamente na HC AgHbe Neg (doentes que necessitam de terapia de longa duração e normalmente apresentam virémias moderadamente elevadas, pelo menor risco de indução de resistências. Outras indicações do ADV serão: a terapia de resgate na resistência à Lamivudina, em associação (“*Add on therapy*”), não se observando resistência aos 3 anos; na profilaxia da recidiva, aquando da terapia imunossupressiva no portador VHB, para prevenção da agudização

(A Telbivudina e a Emtricitabina são análogos nucleosídeos potentes, mas têm o seu uso limitado por apresentarem resistência cruzada com a Lamivudina).

Entecavir (ETV)

Análogo dos nucleosídeos, é fármaco potente usado como terapia de 1^a linha nas 2 formas crônicas da HVB, na dose de 0.5mg/d. (Também poderá usar-se na resistência à Lamivudina (1mg/d), embora com taxas de resistência de 35% após 4 anos). Não deverá ser utilizado isoladamente no co-infectado VIH.

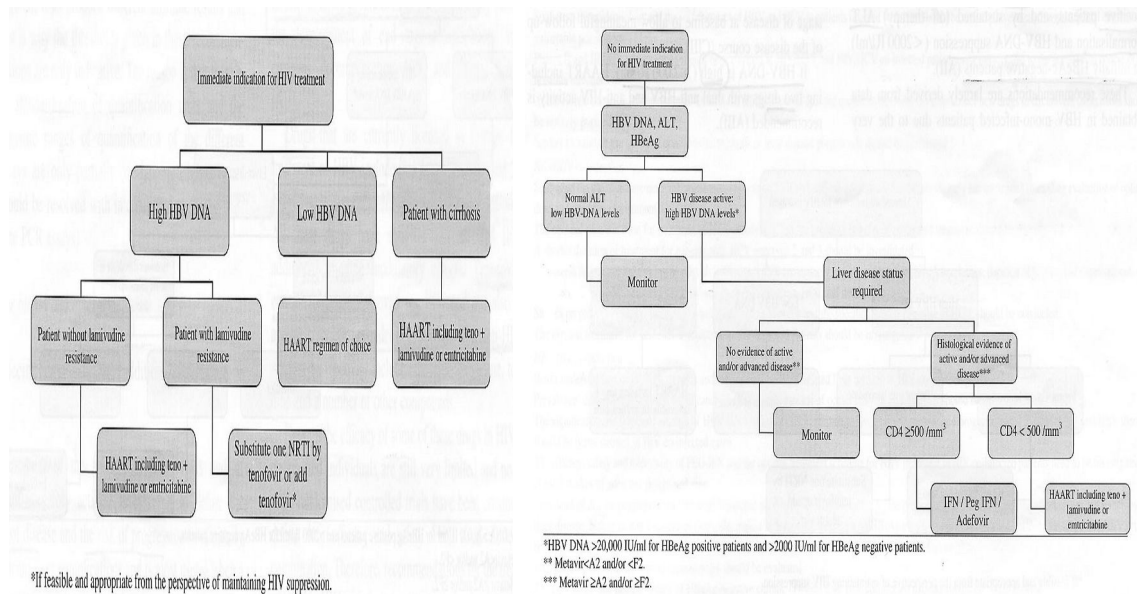
Tenofovir (TDF)

Potente análogo nucleotido (mesma família do ADV) activo nos *naif* e nos mutantes resistentes (à Lamivudina e ETV). A maior experiência do seu uso tem sido obtida na terapia do co-infectado VHB/VIH. Poderá ser também eficaz na resistência primária ao ADV. Na terapia de resgate pode usar-se nos regimes de “*Add on*” ou “*De Novo*”. Até à data presente não há referência a resistências ao TDF.

Outras terapias em estudo:

São exemplos as associações de Peginterferão com análogos dos nucleosídeos, e a dupla de nucleosídeos (ETV+TDF).

Terapêutica do co-infectado VHB/VIH



*If feasible and appropriate from the perspective of maintaining HIV suppression.

*HBV DNA >20,000 IU/ml for HBeAg positive patients and >2000 IU/ml for HBeAg negative patients.
 ** Metavir <A2 and/or <F2.
 *** Metavir \geq A2 and/or \geq F2.

Terapia de consenso na co-infecção VIH-VHB, J.hepatol. 2006

HEPATITE CRÓNICA DELTA

É a forma mais rara de hepatite mas a que com maior probabilidade conduz à cirrose. São hoje conhecidos 7 genótipos.

A co-infecção ou superinfecção dos portadores do AgHbs leva em geral a uma maior agressividade da doença, sendo quase sempre o perfil histológico de HCA.

Terapêutica - Posologia: Interferão alfa - 5 MU, sc, id, 12 meses ou
 9-10 MU 3x/semana, 12 meses

Peginterferão 180ug/semanal por, pelo menos, 12 meses.

Melhoria mantida com clearance do AgHbs em 15-25% dos doentes.

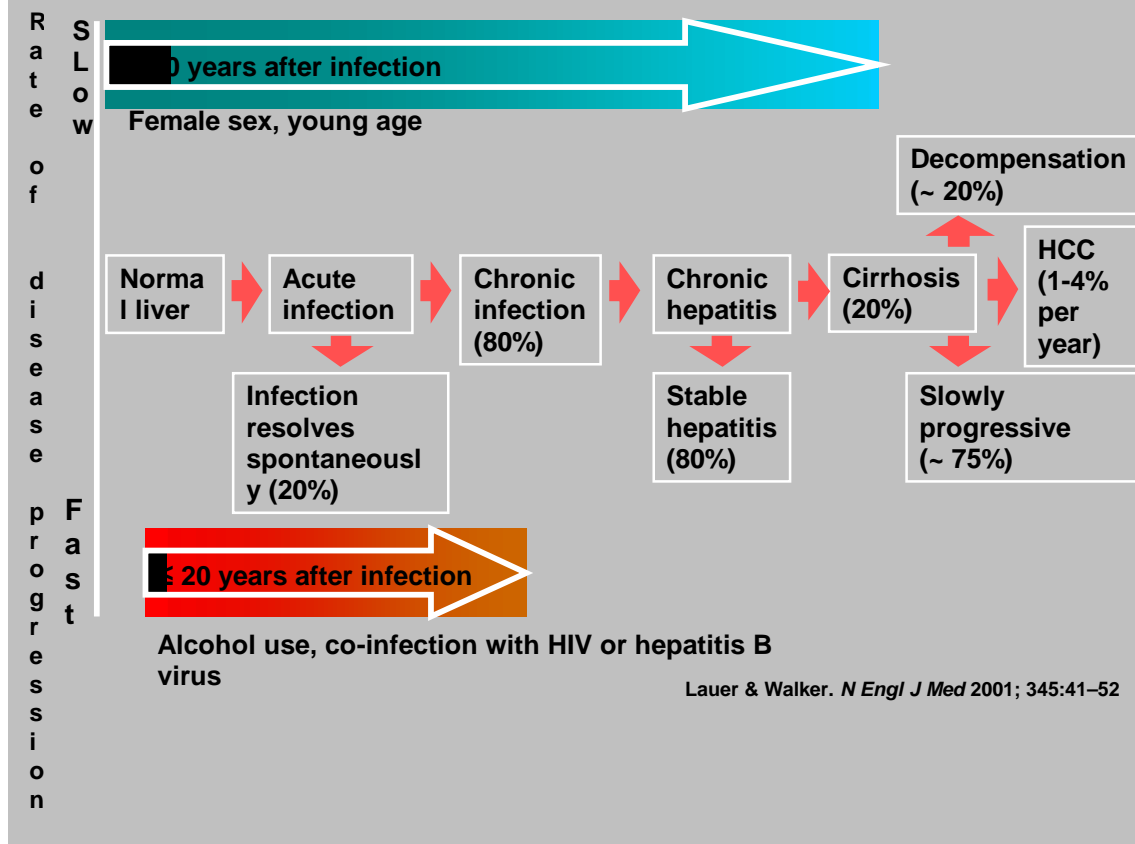
Se existir cirrose, ponderar a transplantação hepática (melhor prognóstico que HC pelo VHB isolado).

Nota. Estão hoje a ser ensaiados inibidores da isoprenilação - risco de toxicidade.

HEPATITE CRÓNICA C - (HCC).

A hepatite C é em geral uma doença de evolução lentamente progressiva mas apresenta vários padrões de progressão:

Disease progression in hepatitis C: person-to-person variability



- Cerca de 20% dos infectados recuperam espontaneamente.
- Os restantes 80% apresentam evidencia bioquímica de hepatite crónica:
- A maioria tem lesões inflamatórias ligeiras a moderadas com fibrose mínima - o prognóstico a longo prazo é desconhecido,
- 3 a 20% desenvolve cirrose em 10 a 20 anos e vem a morrer das complicações da doença hepática (na co-infecção VHC/VIH em <10 anos).

A doença é mais severa e mais rapidamente progressiva se associada a outras doenças hepáticas nomeadamente: co-infecção com o VHB, hepatopatia alcoólica (o co-factor mais importante), défice de Alfa-1-antitripsina, idade (em geral correlação inversa entre progressão da doença e idade), co-infecção com VIH.

Alguns doentes com HCC tem auto anticorpos anti-LKM tipo 1 (Liver-kidney-microsome) tal como na HC auto-imune.

INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO

- Hepatite crónica C, com RNA VHC positivo (>50 UI/mL)
- Evidência histológica de hepatite crónica (fibrose portal ou necrose em ponte; inflamação e necrose pelo menos moderadas)
- Transaminases elevadas (>2xN) - embora não haja uma correlação absoluta a maioria dos doentes com as características anteriores tem ALT persistentemente elevada.

-Doentes com ALT normais

Cerca de 30% dos doentes têm ALT normal e outros 40% têm ALT < 2xN; a maioria destes doentes têm doença histológica ligeira.

Não existe consenso em relação ao tratamento destes doentes. Factores a considerar na decisão de tratar: genótipo favorável, presença de fibrose hepática, motivação do doente, doença sintomática, gravidade das co-morbilidades e idade do doente.

- Doença hepática ligeira

Doentes com ALT persistentemente elevada mas sem fibrose e com alterações necroinflamatórias mínimas: regra geral tratamento não recomendado, preconizando-se vigilância clínica e laboratorial com eventual repetição da biopsia para avaliar taxa de progressão da doença.

- Doença hepática avançada

Segurança do tratamento questionável. Taxa de resposta menor. Candidatos a transplante hepático.

- Nas crianças: taxas de resposta superiores às do adulto; tratar precocemente para obter melhores respostas.

- Retratamento: alguns doentes poderão beneficiar com retratamento. A decisão deverá ter em conta: tipo de resposta ao tratamento anterior; tipo de tratamento efectuado e diferença de potência do novo tratamento; gravidade da doença hepática; genótipo e outros factores de boa resposta; tolerância e adesão do doente ao tratamento anterior. Os estudos disponíveis têm mostrado que apenas 15 a 20% dos não respondedores (tratados com peginterferão + ribavirina) tem uma resposta viral mantida com o retratamento. Os genótipos 2 e 3 têm uma melhor resposta ao retratamento. Os doentes com fibrose avançada ou cirrose tem um risco aumentado de descompensação hepática e devem ser candidatos a retratamento especialmente se foram previamente tratados com interferão não pegilado.

CO-INFECÇÃO VIH/VHC

São estimados 12 milhões de co-infectados.

A hepatite crónica C (HCC) é uma causa crescente de morbilidade e mortalidade nos indivíduos infectados pelo VIH. A co-infecção é comum dada a partilha das vias de transmissão, sendo a prevalência nos toxicodependentes de 50 a 90%. A co-infecção afecta a evolução das duas doenças. A infecção VIH altera muitos aspectos da HCC: viremia VHC mais elevada e correlacionada inversamente com o estado imunológico; a transmissão perinatal está aumentada, desconhecendo-se se aumenta também a transmissão sexual; os co-infectados evoluem mais rapidamente para a fibrose e insuficiência hepática terminal com incidência aumentada de carcinoma hepatocelular e morte. A infecção pelo VHC afecta a evolução da infecção VIH: pode aumentar o risco de progressão para SIDA e morte associada à SIDA; diminui a recuperação dos linfócitos CD4 em resposta à HAART; e aumenta o risco de toxicidade hepática e metabólica. Torna-se assim pertinente tratar a infecção VHC nos infectados VIH.

Terapia do Co-infectado VHC/VIH Será função do grau de imunossupressão VIH

CD4>350 e Virémia VIH baixa - 1º Terapia VHC

CD4>200 e <350 com Haart –Terapia VHC (ponderar)

CD4>350 e Virémia VIH alta - 1º Haart

CD4 <200 – 1º Haart

Atenção : evitar DDI, D4t, Nevirapina (c/ Ribavirina)

Nota: Não esquecer que esta terapia terá de ser individualizada caso a caso, em que terão de ser ponderadas inúmeras variáveis.

TRATAMENTO

O tratamento combinado PegInterferão mais Ribavirina é actualmente o tratamento mais eficaz. Com esta terapêutica obtém-se taxas de resposta sustentada global de 50-53% (No doentes com genótipo 1 em média 52-60%). Os genótipos 2 e 3 pode atingir valores >80% (valores um pouco inferiores na co-infecção VIH) .

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Genótipos 1 (e 4): Interferão Pegilado Alfa 2a (180 µg/sc/Semana) ou Interferão Pegilado Alfa2b (1,5 µg/Kg/sc/Semana) + Ribavirina com dose ajustada ao peso: < 65Kg: 400 mg 2 id; >65 e <75Kg: 400+600 mg /dia; >75Kg: 600 mg 2 id durante 48 Semanas. Controlar viremia às 4 (Resposta Rápida-RR) e às 12 Semanas (Resposta Precoce-RP): se diminuição pelo menos 2 log →continuar até às 48 semanas; se não houver diminuição da viremia a probabilidade de resposta é muito baixa→ suspender tratamento.

Genótipo 2 ou 3: PegInterferão Alfa2a ou Alfa2b associado à Ribavirina, em doses standard, durante 24 semanas (na co-infecção VHC/VIH no mínimo 48s).

Se houver contra-indicações à Ribavirina: Interferão 3 MU ou 9 microg 3x/S durante 12 meses; controlo RNA VHC aos 3 meses; se positivo - suspender tratamento.

PADRÕES DE RESPOSTA

-Resposta viral rápida (RR)- RNA negativo por PCR (“Polimerase Chain reaction”)à 4^{as}

-Resposta viral precoce (RP): Negatividade ou diminuição da virémia >2 log à 12^{as}

-Resposta completa e sustentada (RS) (aos 6 meses após tratamento): negatificação do RNA do VHC entre 1-4 semanas após início do tratamento, com normalização das transaminases e manutenção deste padrão aos 6 meses com melhoria do perfil histológico.

- Recidiva- pode assumir uma das formas seguintes:

“Breakthrought”-recidiva durante a terapia - RNA inicialmente negativa mas voltando posteriormente a positivar apesar da manutenção da terapia. Indicia, regra geral, a não obtenção de resposta.

Resposta completa mas não mantida (recaída após suspensão do tratamento) – RNA negativa no final da terapia, mas reaparece após a sua suspensão (regra geral entre o 3º e o 6º meses após término da terapêutica).

-Não-Resposta: ausência de melhoria das transaminases e persistência do RNA do VHC (raramente, assiste-se a um agravamento dos parâmetros bioquímicos de lesão hepática - mecanismo auto-imune - suspender tratamento).

MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

- Hemograma completo, semanal nas primeiras 4 semanas quando se utilizar ribavirina.
- Testes de função tiróideia (cada 3-6 meses durante e 6 meses após tratamento)
- Auto anticorpos (cada 3-6 meses durante e 6 meses após tratamento)
- Vigilância do estado emocional – terapia anti-depressiva sempre que necessário.
- Contracepção rigorosa (por 2 métodos -1 obrigatoriamente método barreira) durante e até 6 meses após tratamento.
- Determinação seriada das transaminases: se não ocorrer normalização até aos 3 meses, é altamente improvável que haja benefício - o tratamento poderá ser suspenso.
- A pesquisa do RNA do VHC por “PCR” (quali/quantitativa) é o meio mais eficaz de determinar a resposta ao tratamento: se for positivo aos 1º-3 meses de tratamento - resposta mantida altamente improvável - o tratamento poderá ser interrompido. Repetir no final e aos 6 meses após tratamento.

Factores de boa resposta à terapia da HCC

- Níveis baixos de RNA do VHC
- Genótipos não 1
- Biopsia com menor fibrose e inflamação
- Idade <40A
- IMC baixo
- Sexo - feminino.

INFECÇÃO VHC AGUDA

Não é habitual o diagnóstico da hepatite C aguda. Estudos com poucos doentes e metodologias diversas obtiveram taxas de resposta elevadas (83 a 100%) com monoterapia com interferão. Parece recomendável tratar mas não há ainda consenso em relação aos esquemas terapêuticos, posologias e tempos de tratamento.

Interferão alfa 2b (Intron®) e alfa 2a (Roferon®); Interferão Pegilado alfa 2b (PegIntron®) e alfa 2a (Pegasys®)

Efeitos secundários:

- Síndrome pseudo gripal com febre, arrepios, mialgias e cefaleias, muito frequentes no início do tratamento, melhorando em geral com a continuação deste.
- Letargia, depressão.
- Mielossupressão: anemia, trombocitopenia e neutropenia. Suspender tratamento se neutrófilos < 500/mm³, ou utilizar G-CSF.
- Problemas cardiovasculares: hipotensão, hipertensão, arritmias.

Ribavirina

Efeitos secundários: anemia por hemólise (recuperação após suspensão ou redução do fármaco, eventualmente com utilização de eritropoietina); exantema; teratogenicidade significativa em animais.

	Interferão alfa	Ribavirina
Contra-indicações absolutas	-História actual ou passada de psicose ou depressão grave - Neutropenia e ou trombocitopenia - Transplantação de órgão (excepto hepática) - Doença cardíaca sintomática - Cirrose descompensada	- IRC terminal - Anemia - Hemoglobinopatias - Doença cardíaca grave - Gravidez -Ausência de contracepção segura
Contra-indicações relativas	Diabetes descompensada Doenças auto-imunes	HTA não controlada Idade avançada

Hepatite Fulminante

Nenhum tratamento comprovadamente eficaz.

Tratamento sintomático:

- restrição da ingesta proteica
- monitorização da glicemia - soro glicosado hipertónico (10-20%) consoante necessário
- prevenir hemorragias digestivas - antagonistas H2 e antiácidos
- antibioterapia intensiva das complicações infecciosas
- plasma fresco e factores de coagulação consoantes as necessidades
- lutar contra a encefalopatia hepática (lactulose e/ou neomicina)

Outras medidas - dexametasona, plasmaferese, interferão alfa não foi demonstrado que aumentem a sobrevida

Ponderar transplante hepático em doentes com encefalopatia grau III-IV.

PROFILAXIA

Hepatite A

Boa higiene pessoal (lavagem das mãos; preparação higiénica dos alimentos).

Melhoria das condições de habitação (água e saneamento básico), redução do confinamento, quartos individuais.

Os trabalhadores de saúde devem adoptar precauções entéricas no contacto com os doentes infectados com o VHA.

Profilaxia aquando de viagens para áreas de maior endemicidade.

Manipuladores de alimentos: boas práticas de higiene e lavagem das mãos poderão evitar surtos alimentares.

Vigilância das áreas de produção de bivalves e do circuito de comercialização.

Vacinação: vacina de vírus inactivado (Havrix®). Indicações:

- | | |
|--|---|
| ➤ Viajantes para áreas endémicas | ➤ Internados em lares e residências |
| ➤ Homossexuais | ➤ Manipuladores de alimentos |
| ➤ Toxicodependentes | ➤ Crianças e pessoal das creches e infantários |
| ➤ Indivíduos com patologia crónica hepática (HCB;HCC...) | ➤ Trabalhadores da recolha de lixo e dos esgotos. |
| ➤ Hemofílicos | |

Vacina anti-hepatite A: formulações e posologia

	Havrix® Júnior	Havrix® Adulto
Dose	720 U ELISA/0,5 ml	1440 U ELISA/ 1ml
Indicações	Crianças e adolescentes (>1 ano e até aos 18 inclusive)	A partir dos 19 anos
Posologia	Dose única (0,5 ml, IM) Reforço 6-12 meses após	Dose única (1,0 ml, IM) Reforço 6-12 meses após

Prevenção passiva – (Imunoglobulina humana- Sandoglobulina®, Globuman Berna®) a utilizar quando se pretende protecção imediata - na profilaxia pós exposição e nas viagens para áreas endémicas quando não há tempo para efectuar a vacinação e ainda quando há alergia aos componentes da vacina. A IG deve ser administrada por via IM.

Utilização da gamaglobulina na prevenção da hepatite A

	Duração da protecção	Dose de IG
Profilaxia primária	Curta duração (1-2 meses)	0,02 mL/kg
	Longa duração (3-5 meses)	0,06 mL/kg
Profilaxia pós exposição		0,02 mL/kg

Hepatite B

Todo o material utilizado para perfurar a pele deverá ser estéril.

Na perfuração das orelhas, tatuagem e “body piercing” deverá utilizar-se também material estéril e técnica asséptica.

Educação dos utilizadores de drogas ilícitas por via EV no sentido de utilizarem agulhas e seringas estéreis e de utilização única, não partilhando nunca este material.

Pessoal exposto repetidamente ao sangue (dentistas, trabalhadores hospitalares) deverá utilizar protecção apropriada.

Trabalhadores da saúde deverão notificar as exposições ao sangue.

Grávidas devem ser rastreadas para infecção pelo VHB.

Dádivas de sangue devem ser rastreadas para os marcadores da infecção pelo VHB.

Praticar sexo seguro.

Vacinas de recombinação genética (Engerix B®). Esquema posológico habitual: 0, 1, 6 meses. Ter em mente que a protecção só existe depois dos 6 meses e tem uma duração variável de 3-40 anos. A duração precisa da protecção conferida pela vacinação é desconhecida. Contudo aproximadamente 80-90% dos vacinados imunocompetentes mantêm níveis protectores de AcHBs pelo menos durante 5 anos. Mesmo depois de os níveis de AcHBs se tornarem indetectáveis continua a existir protecção contra hepatite clínica, antigenémia HBs e hepatite crónica. Por isso actualmente não se recomendam doses de reforço excepto nas seguintes situações:

- Imunodeprimidos que perderam AcHBs;
- Imunocompetentes com níveis indetectáveis de AcHBs, com exposições percutâneas a indivíduos AgHbs positivos;
- Hemodializados com títulos <10 mIU/mL.

Profilaxia pós exposição em indivíduos não vacinados : Imunoglobulina humana anti-hepatite B (HBIG) - na dose de 0,06 mL/kg + 1º dose da vacina em locais separados (vacinação segundo o esquema: 0, 1, 6 meses).

Recém-nascidos de mães AgHbs e AgHbe positivas - HBIG (0,5 ml) + vacinação (Engerix B® 0,5 ml).

ESQUEMAS POSOLÓGICOS

	ENGERIX B (amp. c/ 10 e 20µg de AgHbs)
Crianças < 11 anos	10 µg
Jovens 11-19 anos	20 µg
Adultos	20 µg
Imunocomprometidos e dialisados	40 µg
R-N filho de mãe AgHbs +	10 µg

Está também comercializada em Portugal uma formulação combinada das duas vacinas anti-VHA e anti-VHB - Twinrix®, a utilizar quando estiverem indicadas as duas vacinações nomeadamente nos recém nascidos e crianças segundo o esquema posológico recomendado para a o VHB:

	Twinrix® Junior	Twinrix® Adulto
Dose	360 U ELISA/0,5 ml 10 microg AgHbs/0,5ml	720 U ELISA/1 ml 20microg AgHbs/1ml
Indicações	Lactentes, crianças e adolescentes até aos 15 anos inclusive	Adolescentes > 16 anos e adultos
Posologia	3 doses: 0, 1 e 6 meses	3 doses: 0, 1 e 6 meses

Hepatite C

Prevenção primária – as mesmas recomendações da hepatite B. Não existe vacina.

Profilaxia pós exposição- as imunoglobulinaas revelaram-se ineficazes e não estão indicadas

Deverá fazer-se o seguimento dos profissionais de saúde que tiveram exposição percutânea a indivíduos portadores do VHC, com monitorização seriada das transaminases e do VHC (1, 3 e 6 meses). Perante a evidência de sintomatologia clínica ou laboratorial de hepatite aguda (transaminases ou anti-VHC positivo por ELISA) deverá confirmar-se a infecção por PCR-VHC. Se a infecção se confirmar é lícito oferecer tratamento com PegInterferão associado a Ribavirina, durante 24 semanas. Acredita-se baseado, em estudos preliminares, que esta intervenção abortará a evolução para hepatite crónica C e todas as suas consequências.

HERPES SIMPLEX

Agente etiológico – Vírus herpes hominis vírus ou Herpes simplex virus 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2). Família *Herpesviridae*, sub-família – *alfaherpesvirus*. Partícula vírica de grande tamanho, com genoma DNA e envelope externo. Variabilidade genética limitada sem influência aparente na virulência. A distribuição é mundial e a susceptibilidade é universal. Não há variação sazonal na incidência da infecção.

A infecção ocorre quando um veículo ou uma substância corporal contaminada (saliva, secreções genitais ou líquido de vesícula) entra em contacto directo com pequenas abrasões da pele ou com as mucosas de um indivíduo susceptível.

A transmissão é efectuada através de indivíduos nos quais está a ocorrer replicação vírica activa (infecção primária ou reactivação).

Tem a capacidade de induzir infecção latente no hospedeiro natural com episódios recorrentes ocasionais. O período de incubação varia entre 2 e 12 dias.

A seroconversão para HSV-1, ocorre numa fase precoce da vida nos países subdesenvolvidos, de modo que 70-80% dos adultos jovens podem apresentar evidencia serológica de infecção.

As infecções por HSV-2, são habitualmente adquiridas por contacto sexual. Representam a maior parte das lesões genitais, mas não a sua exclusividade. A identificação do tipo de vírus é importante, dado que as infecções genitais por HSV-1 são menos graves e têm uma menor tendência para a recorrência. A seroprevalência de HSV-2 varia entre 10-15% aos 15-29 anos para cerca de 35% pelos 60 anos. O risco estimado, de uma mulher susceptível adquirir HSV após um único contacto sexual é de 80%.

No doente infectado, a excreção assintomática do vírus através de fluídos orgânicos permite a disseminação da infecção, é comum mesmo no indivíduo não imunocomprometido. Durante a vida, os episódios de eliminação assintomática são mais frequentes do que os episódios de eliminação sintomática. A reactivação e eliminação assintomática ocorre em cerca de 1 a 3% dos dias. A probabilidade de transmissão depende da quantidade de vírus eliminado. A infecção sintomática está associada com a eliminação de um maior título de vírus. Cerca de 50 a 75% das infecções genitais são adquiridas a partir de parceiros sexuais assintomáticos.

Disseminação associada a risco profissional em dentistas, lutadores e trabalhadores em unidades de cuidados intensivos.

Surtos nosocomiais em pessoal hospitalar ou em enfermarias de neonatologia e infecções adquiridas no laboratório foram descritas. Transmissão pode ocorrer da mãe para o filho na altura do parto. Lesões por HSV-2, de localização anal e perianal são comuns em homossexuais masculinos. Auto-inoculação das áreas genitais para outros locais não é incomum.

Patologia e patogénese

Infecção primária – ocorre em indivíduos susceptíveis após a primeira exposição ao HSV-1 ou HSV-2. Infecção recorrente – ocorre após a infecção primária. Primeiro episódio – corresponde à primeira manifestação clínica, podendo coincidir com uma infecção primária ou uma infecção recorrente. Reinfecção – ocorre quando há infecção com uma estirpe diferente das anteriores.

A infecção, inicia-se com o contacto entre o vírus e superfícies mucosas ou cutâneas, com soluções de continuidade. Após uma fase de replicação local nas células da epiderme e da derme, há infecção das terminações nervosas autonómicas e sensoriais e o vírus ou o capsídeo são transportados por via intra-axonal retrógrada para os corpos celulares dos gânglios das raízes nervosas correspondentes. O local de latência depende do local da infecção primária. A infecção por HSV-1 ocorre geralmente a nível da mucosa da orofaringe e o local de latência situa-se nos gânglios do trigémio ou cervicais, para o HSV-2 adquirido por via genital ou anal o local de latência situa-se nos gânglios sagrados.

Na reactivação a replicação ocorre nos gânglios e disseminação das partículas infecciosas ocorre por migração centrífuga para as superfícies cutâneo-mucosas. Após resolução da doença primária, não há partículas infecciosas nos gânglios mas sim DNA vírico.

Factores associados com reactivação: luz ultravioleta, imunossupressão (celular e humoral), traumatismo cutâneo ou ganglionar (cirurgia).

Diagnóstico

Um diagnóstico clínico pode ser efectuado de forma precisa quando lesões vesiculares múltiplas, características, de base eritematosa, estão presentes. Infecções mucosas por Herpes simplex, podem estar presentes sob a forma de uretrite ou faringite, sem lesões cutâneas.

Estudos laboratoriais para confirmar o diagnóstico e conduzir a terapêutica são recomendados.

A cultura vírica em tubo ou em frasco, mantém-se como o método de diagnóstico padrão, permitindo um resultado em cerca de 48-96 horas, após a inoculação das amostras – fluido vesicular, LCR (em recém-nascidos), fezes, urina, nasofaringe e conjuntiva.

Métodos rápidos de cultura combinados com a pesquisa de antígenos víricos permitem resultados em 24 horas. A sensibilidade do isolamento vírico depende do estadió das lesões cutâneas, é maior para as lesões vesiculares, no primeiro episódio e quando a amostra provém de um doente imunocomprometido.

Métodos para a detecção de antígenos víricos em amostras, têm uma sensibilidade próxima da cultura para as lesões genitais e oro-labiais.

Métodos serológicos, têm valor na demonstração da seroconversão durante a infecção primária por HSV-1 ou HSV-2.

A PCR (Polymerase chain reaction) para a pesquisa de DNA HSV, é o método de escolha nas infecções do sistema nervoso central (sensibilidade de 90%, especificidade de $\pm 100\%$).

Manifestações clínicas

Dependem do local anatómico envolvido, da idade e do estado imunitário do hospedeiro e do tipo antigénico do vírus.

A lesão típica, associada a infecção pelos vírus herpes simplex é a formação vesicular, de parede fina, assente numa base inflamatória. No entanto, a infecção pode apresentar-se sob a forma de lesão ulcerativa mucosa (gengivostomatite, queratite) no doente imunocompetente ou cutânea, no doente imunocomprometido.

Infecção primária

Gengivostomatite
Faringite
Queratoconjuntivite
Herpes cutâneo (gladiatorum, panarício)
Herpes genital (HSV-2)
Encefalite (HSV-1)
Meningoencefalite (HSV-2)
Herpes neonatal (HSV-2)

Infecção recorrente

Herpes oro-labial (HSV-1)
Paralisia de Bell (ramo mandibular - n. facial)
Queratoconjuntivite
Herpes cutâneo
Herpes genital
Encefalite
Meningite asséptica
Herpes neonatal
Infecções viscerais (pneumonite, esofagite)

Complicações do Herpes genital:

Meningite asséptica (HSV-2, mais comum), mielite transversa, disfunção do sistema nervoso autónomo. Lesões extra-genitais. Infecção disseminada: meningite, hepatite, pneumonite e artrite. Superinfecção bacteriana e fúngica.

Herpes na grávida

As recorrências parecem aumentar em frequência durante a gravidez, mas não afectam de forma significativa o feto. Os primeiros episódios têm consequências mais graves para a mãe e para a criança. A disseminação visceral pode ocorrer durante o terceiro trimestre e resultar em prematuridade e/ou atraso de crescimento intra-uterino. A transmissão intra-parto é responsável pela maioria dos casos, apenas as grávidas que eliminam herpes na altura do parto devem ser consideradas para cesariana. Não há indicação para a supressão vírica crónica durante a gravidez.

Tratamento

Infecções mucocutâneas (1º episódio)

Herpes genital ou oro-labial

- Aciclovir, 200 mg, oral, 5 id, 10-14 dias.
- Aciclovir, 400 mg, oral, 3 id, 10-14 dias.
- Valaciclovir, 500-1000 mg, oral, 2 id, 10-14 dias.
- Famciclovir, 250 mg, oral, 3 id, 10-14 dias.

Proctite herpética - Aciclovir, 400 mg, oral, 5 id, 10-14 dias.
Panarício herpético - Aciclovir, 400 mg, oral, 3id, 7 dias.
Queratite herpética - Tratamento sob supervisão de oftalmologista.
- Aciclovir (creme tópico)
- Não utilizar corticóide local (agravam a doença).

Infecções mucocutâneas (recorrentes)

Herpes genital

- Aciclovir, 200 mg, oral, 5 id, 5 dias.
- Aciclovir, 400 mg, oral, 3 id, 5 dias.
- Valaciclovir, 500 mg, oral, 1 id, 10-14 dias.
- Famciclovir, 125 mg, oral, 3 id, 10-14 dias.

Herpes labial

- Penciclovir creme, local, 5 dias.
- Aciclovir, 400 mg, oral, 5 dias
(se iniciado no pródrómo)

Infecções mucocutâneas (terapêutica supressiva)

- Aciclovir, 400 mg, oral, 2 id, benefício
- Valaciclovir, 500 mg, oral, 1 id, a partir
- Famciclovir, 250 mg, oral, 2 id. de 3/6 meses

Herpes mucocutâneo em imunodeprimidos

- Famciclovir, 250 mg, 3 id ou 500 mg, 2 id, 7-10 dias
- Valaciclovir

Infecções do sistema nervoso central

Encefalite herpética - Aciclovir, 10 mg/kg, ev, 3id, 10 -14 dias.

Meningite asséptica - Aciclovir, 5 mg/kg, ev, 3id, continuar com Valaciclovir, 1000 mg, oral, 2 id, até 10 a 14 dias no total.

Paralisia de Bell - Aciclovir, oral, 400 mg, 5id, durante 10 dias, com ou sem prednisona oral.

Radiculopatia autonómica - Não há estudos. Aciclovir, ev, 5 dias seguido por Valaciclovir, 500 mg, oral, 10 dias.

Herpes neonatal

-_Aciclovir, ev, 60 mg/kg/dia,

21 dias.

Herpes Visceral

Esofagite

- Aciclovir, 5 mg/kg, ev, 3 id; em alguns doentes com imunossupressão moderada o Famciclovir ou o Valaciclovir é eficaz.

Pneumonite

- Não há estudos controlados. Ponderar Aciclovir, 5 mg/kg, ev, 3id.

Infecções disseminadas

- Não há estudos controlados.

Eritema multiforme

- Não há estudos controlados.

Infecções por formas resistentes ao aciclovir:

- Foscarnet, 40 mg/kg, ev, 3 id, até cura das lesões.

- Benefício em alguns doentes com aplicação de trifluortimidina, cidofovir gel ou cidofovir ev.

Efeitos secundários:

Aciclovir: Neurotoxicidade (cefaleias, convulsões), toxicidade e disfunção renal, náuseas e flebite.

Famciclovir: Cefaleias, náuseas.

Valaciclovir: Cefaleia, náuseas, diarreia, zumbidos.

VARICELA-ZOSTER

Família Herpesviridae, sub-família – alphaherpesvirus. O vírus varicela-zoster (VZV) é o agente etiológico de duas entidades nosológicas distintas: a varicela (infecção primária) e o herpes zoster (reactivação de infecção latente).

Varicela

A varicela é uma doença de distribuição universal, ocorrendo de forma sazonal e epidémica no final do inverno e início da primavera, nos climas temperados. O Homem é o único reservatório conhecido na natureza. A transmissão faz-se de pessoa a pessoa, por contacto directo com gotas ou aerossóis do fluído vesicular das lesões cutâneas ou através de secreções do tracto respiratório (porta de entrada mais frequente). A varicela é uma doença altamente contagiosa. A transmissão ocorre desde cerca de 2 dias antes do período de formação das vesículas até todas as vesículas terem crosta, o que demora cerca de 4 a 5 dias. Nos imunocomprometidos a duração do período de contagiosidade pode ser maior. O período de incubação médio é de 14-15 dias, com variação entre 10 e 21 dias. A taxa de ataques secundários entre os indivíduos susceptíveis de um agregado familiar é de 70-90%.

Aproximadamente, 90% dos casos de varicela ocorrem em crianças com menos de 13 anos de idade. Embora, tipicamente uma doença da infância, cerca de 5-10% dos casos surgem em idades superiores a 15 anos.

Clinicamente, caracteriza-se por febre baixa, erupção, e mal-estar. A erupção cutânea é constituída por maculo-pápulas (d=5mm, mas podem atingir 12 a 13 mm), vesículas e crostas em vários estadios de evolução. Aparecem inicialmente na face e tronco, com disseminação centrífuga posterior, podendo também atingir as mucosas da orofaringe e da vagina, embora raramente. Sucessivas vagas de lesões ocorrem durante um período de 2 a 4 dias. As crostas destacam-se completamente ao fim de 2 a 4 semanas após o início da infecção. É uma doença benigna nas crianças, apresentando uma maior morbilidade nos adultos, com mortalidade apreciável nos imunocomprometidos (15%), em virtude do envolvimento visceral. A complicação mais séria é a pneumonia, que acontece em cerca de 20% dos adultos.

Varicela no imunocomprometido

Os doentes imunocomprometidos, apresentam habitualmente um maior número de lesões, muitas vezes com uma base hemorrágica. A cura demora o triplo do tempo habitual. O risco de complicações viscerais é maior (30-50%) assim como a mortalidade (15%).

Nos doentes submetidos a transplante de medula óssea, o risco de desenvolverem infecção por VZV é de cerca de 30% durante o primeiro ano.

Disseminação visceral (pulmonar, hepática e sistema nervoso central) mais frequente.

Complicações

Cutâneas - Infecção bacteriana secundária (Gram +s) das lesões cutâneas. O síndrome do choque tóxico estreptocócico é raro mas potencialmente fatal.

Sistema Nervoso Central:

- Após as complicações cutâneas, o local mais frequentemente envolvido pela varicela é o sistema nervoso central, manifestando-se sob a forma de ataxia cerebelar aguda ou encefalite. Esta última forma é a mais grave, ocorre em 5 a 20% dos casos e está associada a sequelas em cerca de 15% dos sobreviventes.

- Outras complicações da varicela: meningite, mielite transversa e síndrome de Reye.

Viscerais:

-Pneumonite – geralmente de tipo intersticial ou nodular, varia de assintomática a grave, mais comum em adultos e no imunocomprometido.

- Miocardite, nefrite, hepatite e diátese hemorrágica.

A varicela e a grávida

A complicação mais grave para a grávida é a pneumonite por varicela (alta mortalidade) especialmente quando ocorre no 2º ou 3º trimestre de gravidez.

Durante a gravidez, a infecção está associada ao perigo potencial de transmissão para o feto, sendo o risco maior durante a primeira metade da gravidez.

A infecção do recém-nascido pode ocorrer *in útero* e pode ser assintomática, pode manifestar-se pelo aparecimento do síndrome da varicela congénita (cicatrizes cutâneas, atrofia dos membros, microcefalia, baixo peso, cataratas, etc.) ou pela varicela perinatal (quando a mãe desenvolve varicela até 5 dias antes ou até 48 horas após o parto) extremamente grave, progressiva, com envolvimento visceral e uma mortalidade de cerca de 30%.

O zoster ou zona

O herpes zoster ("zona") é uma doença esporádica que resulta da reactivação da infecção a partir de um gânglio nervoso sensitivo ou autonómico. Ocorre em 15% da população e predomina nos idosos, a partir da 6ª década da vida. Caracteriza-se por uma erupção máculo-pápulo-vesicular, unilateral, localizada a um dermatomo geralmente anunciada por dor no dermatomo cerca de 48 a 72 horas antes. As lesões surgem durante 3 a 5 dias e a doença mantém-se durante 10 a 15 dias. Localização mais frequente nos dermatomos torácicos e lombares. A complicação mais frequente é a nevrite aguda e a nevralgia post-herpética, rara nas crianças e jovens mas muito frequente (25 a 50%) acima dos 50 anos.

Zoster no imunocomprometido

O herpes zoster no imunocomprometido é mais severo, com período de vesiculação (2 semanas) e formação de crostas mais prolongado (3 a 4 semanas), com disseminação mais frequente (40%) e maior risco de complicações viscerais.

Na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana o zoster atinge 8-11% dos doentes. A disseminação é infrequente mas as complicações têm sido descritas: retinite, necrose aguda da retina e encefalite crónica progressiva. Raramente fatal.

Condições mais raras

Herpes zoster oftalmicus - Condição ameaçadora da visão, se envolvimento do primeiro ou do segundo ramo do trigémio, com queratite. Corresponde ao par craneano mais frequentemente afectado.

Envolvimento do ramo maxilar ou mandibular do nervo trigémio – envolvimento da cavidade oral, com lesões no palato, fossa tonsilar, pavimento da boca e língua.

Síndrome de Ramsay Hunt - envolvimento do gânglio genculado com dor e vesículas no canal auditivo externo, perda do sabor nos 2/3 anteriores da língua e paralisia facial ipsilateral.

Locais de envolvimento extra-cutâneo

- Meningoencefalite ou encefalite

- Angeíte cerebral granulomatosa - ocorre em regra após herpes zoster oftalmicus, habitualmente progressiva e associada com alta mortalidade.

- Síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa e miosite - resulta do envolvimento ocasional das células dos cornos anteriores da medula espinhal (semelhante à polio), dando paralisia motora e dor intensa.

Diagnóstico

Na maior parte dos casos, o quadro clínico característico (vesiculações em vários estádios de evolução, com localização sugestiva, acompanhadas por prurido e febre baixa) permite o diagnóstico.

Diagnóstico diferencial:

Impétigo

Herpes simplex disseminado (dermatite atópica ou eczema)

Infeção disseminada por enterovírus (coxsackievirus do grupo A)

Infeção por Herpes simplex e enterovírus - quadros semelhantes à zona.

Confirmação:

Cultura vírica, pesquisa de antígenos víricos, serologia.

Profilaxia

Medidas gerais:

1º Isolamento estrito dos doentes com varicela, suspeita ou confirmada. Embora a contagiosidade do herpes zoster seja muito menor, a possibilidade de transmissão por via aérea aconselha também o isolamento destes doentes.

2º Identificação dos indivíduos susceptíveis, com exposição de risco.

Tipos de exposição e risco associado:

- Exposição por contacto (directo), com pessoa infecciosa, mais de uma hora e dentro de casa.
- Exposição substancial, no hospital: para doentes - partilha do mesmo quarto com o doente infectado e para trabalhadores de saúde - contacto prolongado, directo, frente a frente com doente infectado.
- Exposição curta: contactos breves com doente infectado (técnicos de RX, pessoal de limpeza), resulta em menor probabilidade de transmissão.

Imunização passiva: VZIG (imunoglobulina anti varicela-zoster)

Indicação para profilaxia pós-exposição:

- doentes susceptíveis (sem antecedentes de varicela e não vacinados ou com antecedentes mas transplantados à medula)
- se exposição tem probabilidade de resultar em infecção
- se risco de complicações for maior que na população em geral

Quando administrar: primeiras 72 a 96 horas após exposição.

A quem administrar: a todos os susceptíveis com exposição substancial.

Pessoas com menos de 13 anos:

Imunocomprometidos (imunodeficiência primária ou adquirida, doença neoplásica ou em tratamento imunossupressivo), se exposição substancial a varicela ou herpes zoster.

Recém-nascidos de mães infectadas por varicela (5 dias antes até dois dias após o parto).

Recém nascidos de risco, com exposição substancial (todos os prematuros com menos de 28 semanas ou menos de 1kg à nascença ou mais de 28 semanas e mãe não imune)

Pessoas com mais de 13 anos:

Imunocomprometidos, se exposição substancial.
Grávidas.
Trabalhadores de saúde.

Os profissionais de saúde expostos e susceptíveis devem ser excluídos temporariamente do local de trabalho entre o 10º e o 21º dias após exposição ou segundo outros autores entre o 7º e o 21º dias.

Imunização activa: vacinação

Há uma vacina contra a varicela, disponível no Japão e nos EUA. É aconselhada na vacinação pré-escolar, como método de profilaxia após exposição (ocasional) ou em surtos epidémicos, sendo eficaz na prevenção da doença ou na modificação da sua gravidade, se utilizada dentro de 3-5 dias após a exposição.

Tratamento

Imunocomprometidos:

Varicela

Aciclovir, 10-12 mg/kg (ou 500 mg/m²), ev, 3id, durante 7 dias. Não utilizar a via oral.

Zona

Forma não grave: Aciclovir, 800 mg, oral, 5id, durante 7 dias.

Forma grave (mais que um dermatomo, nervo trigémio ou disseminado): Aciclovir, 10-12 mg/kg, ev, 3id, durante 7-14 dias.

Imunocompetentes:

Varicela

- Terapêutica com aciclovir recomendada para as crianças de alto risco (prematuros e crianças com displasia bronco-pulmonar), adolescentes e adultos.

Adolescentes e adultos - Aciclovir, 800 mg, oral, 5id (5 a 10 mg, ev, 3 id), 7-10 dias,
- Valaciclovir, 1 g, oral, 3 id, 7-10 dias,
- Famciclovir, 500 mg, oral, 3 id, 7-10 dias.

Crianças de 2-16 anos de idade, a terapêutica com aciclovir pode ser benéfica se iniciada precocemente (antes das 24 horas) na dose de 20 mg /kg, oral, 4 id, (ou 500 mg/m², ev, 3 id) durante 5 dias.

Zona

- Reduz a incidência de neuralgia pós herpética nos doentes com mais de 50 anos.

Adolescentes adultos - Aciclovir, 800 mg, oral, 5id (5 a 10 mg, ev, 3 id), 7-10 dias,
- Valaciclovir, 1 g, oral, 3 id, 7 dias,
- Famciclovir, 500 mg, oral, 3 id, 7 dias.

Crianças de 2-16 anos de idade, a terapêutica com aciclovir pode ser benéfica se iniciada precocemente (antes das 24 horas) na dose de 20 mg /kg, oral, 4 id, (ou 500mg/m², ev, 3 id) durante 5 dias.

Zoster oftálmico- tratamento supervisionado por oftalmologista:

Tratamento sintomático:

Boa higiene com banho diário e desinfecção. Cortar a unhas rentes.

Prurido - medidas locais: banhos de água morna e compressas húmidas isoladas ou associadas a antipruriginosos sistémicos (ex: Hidroxizina)

Antipirético – ácido acetilsalicílico (ligação epidemiológica com o síndrome de Reye), está contraindicado na varicela.

Analgesia no zoster - o tratamento da dor, quer na fase aguda quer pós-zoster, é geralmente difícil, sendo necessário usar criteriosamente os analgésicos (com eventual recurso aos opiáceos). Como coadjuvantes, com bons resultados sobretudo nas dores crónicas, utiliza-se o cloridrato de amitriptilina 75-300 mg/dia, ou o bicloridrato de flufenazina 1 mg/dia.

INFECÇÕES POR CMV

Citomegalovírus (CMV), família *Herpesviridae*, sub-família – *betaherpesvirus*. O CMV é um vírus com distribuição mundial, sendo a principal causa de infecção intra-uterina. Os quadros clínicos que pode originar são muito variados.

1. Infecção congénita

A maioria das infecções congénitas são assintomáticas, embora 5-25% dos infectados possam desenvolver sequelas tardias: atraso de desenvolvimento psicomotor, défices auditivos e/ou visuais, anomalias dentárias. A infecção congénita severa acontece em cerca de 5% dos casos de primoinfecção da mãe, caracterizando-se por: hepatoesplenomegalia, petéquias e icterícia (60-80% dos casos); microcefalia, calcificações cerebrais, ACIU, prematuridade (30-50%); hérnias inguinais e corio-retinite menos frequentemente; estas infecções severas têm um prognóstico reservado com uma mortalidade de 20-30%, ficando os sobreviventes afectados por sequelas mais ou menos graves.

2. Infecção perinatal

É a infecção adquirida durante a passagem por um canal de parto infectado ou por contacto pós-natal com leite ou outras secreções maternas. A maioria são assintomáticas (em virtude de certa protecção conferida pelos acs passivamente transferidos da mãe). Raramente, sobretudo em prematuros, podem ocorrer pneumonite intersticial, linfocitose atípica, défice de ganho ponderal, adenopatias, exantema, hepatite, anemia.

3. Mononucleose por CMV

É a manifestação mais frequente da primo-infecção fora do período neonatal. Pode ser ocasionado por transfusão. Os adultos jovens (média de 29 anos) são os mais frequentemente afectados mas a média de idades é superior à da mononucleose infecciosa associada com EBV. A transmissão pode ocorrer através do beijo e do contacto sexual íntimo. Mas a fonte de infecção mais claramente identificada é através de transfusão sanguínea. O período de incubação de 20-60 dias. A duração da doença de 2 a 6 semanas, caracterizada por febre prolongada, fadiga profunda, mal-estar, mialgias, cefaleias e esplenomegalia; raramente pode ocasionar faringite ou adenopatias cervicais ou exantema rubeoliforme. Representa 21% dos casos de mononucleose infecciosa. No quadro clínico, predomina a febre (9 a 35 dias) e menos frequentemente os sinais associados a adenopatias e esplenomegalia.

Diagnóstico da infecção por CMV: laboratorialmente ocorre linfocitose relativa, com os linfócitos a representar mais de 50% dos leucócitos, dos quais mais de 10% são atípicos, aumento ligeiro das provas de função hepática. Os acs heterófilos são negativos.

Complicações:

Pneumonia intersticial
Hepatite
Síndrome de Guillain-Barré
Meningoencefalite
Miocardite
Trombocitopenia e Anemia hemolítica

4. No imunocomprometido

4a. Em transplantação

É o agente infeccioso mais frequente em transplantação de órgãos sólidos e de medula óssea, induzindo uma série de síndromas clínicas: febre e leucopenia, hepatite, pneumonite, esofagite, gastrite, colite, retinite.

O risco máximo acontece 1-4 meses após o transplante. A doença é mais severa na primoinfecção. As reactivações são frequentes mas menos importantes clinicamente. Na transplantação de órgãos sólidos, o enxerto é o alvo para a infecção por CMV. A pneumonia por CMV ocorre em 15-20% dos transplantados medulares, sendo o período de maior risco pelas 5-13 semanas e a mortalidade de 84-88%.

4b. Na infecção pelo VIH

A infecção por CMV é quase universal associada a infecção pelo VIH causando frequentemente retinite e doença disseminada nas fases mais avançadas da imunodeficiência.

Diagnóstico

- Observação da citopatologia típica (inclusões citomegálicas) por citologia ou histologia
- Detecção do Ag CMV em tecidos (fosfoproteína pp65).
- Detecção do genoma do CMV em tecidos (hibridização in situ)
- Isolamento do vírus (cultura em tubo ou frasco e em “shell vial”)
- Seroconversão (detecção de IgM e IgG específicas do vírus)

No doente imunocompetente, a serologia é o método de escolha para o diagnóstico da infecção e/ou doença primária a CMV.

No doente imunocomprimido, o diagnóstico da doença por CMV é um pouco mais complicado, porque a eliminação assintomática é frequente e a sua detecção, pode estar ou não associada a doença. Em relação às duas formas clínicas que nos interessam e numa forma muito resumida podemos dizer que na retinite o diagnóstico é feito perante um exame oftalmológico sugestivo, complementado pelo isolamento do CMV no sangue ou urina e/ou documentação de seroconversão. O diagnóstico de pneumonite é sustentado pelo isolamento do vírus (do lavado broncoalveolar e/ou do parênquima pulmonar), histologia sugestiva (corpos de inclusão intranucleares) e ausência de outros patógenos.

A detecção de virémia CMV corresponde com alta probabilidade a doença por CMV.

Prevenção e tratamento

Várias estratégias preventivas foram elaboradas, no sentido de prevenir a ocorrência de infecções por CMV em doentes de alto risco.

Transfusão sanguínea: utilização de sangue de dadores seronegativos, ou desleucocitado.

Transplantação: utilizar órgãos de dadores seronegativos em receptores seronegativos.

Imunoglobulina hiperimune CMV: o seu uso diminui a incidência da doença CMV em transplantação de órgãos sólidos nos grupos de menor risco, sendo os resultados contraditórios no que respeita aos transplantes de medula.

Aciclovir profilático - embora este agente não seja eficaz no tratamento da infecção por CMV, a sua utilização em altas doses, como profilático, diminui a incidência de infecção e doença por CMV nos transplantados renais e hepáticos.

Ganciclovir profilático, ou em combinação sequencial com as outras formas descritas.

Retinite por CMV

Ganciclovir - Tratamento de indução e de manutenção.

Foscarnet - Tratamento de indução e de manutenção.

Cidofovir - Tratamento de indução e de manutenção.

Pneumonite (em transplantados de medula)

Ganciclovir + Imunoglobulina anti-CMV

Efeitos secundários:

1-Ganciclovir

- Teratogénico, mutagénico e carcinogénico

- Atrofia testicular
- Toxicidade medular: leucopenia, sobretudo neutropenia; trombocitopenia, anemia, eosinofilia.
- SNC: cefaleias, alterações do comportamento, psicose, convulsões, coma.
- Outros: exantema, febre, alterações das provas de função hepática, azotemia, náuseas, vômitos, sépsis, edema facial, odinofagia, epistáxis, mal estar.

2-Foscarnet

- Nefrotóxico (atrofia tubular- IRA)
- Mal estar, náusea, vômitos, fadiga, cefaleias.
- Anemia. Não causa neutropenia.
- Hipocalcemia sintomática, hipocaliemia, hipomagnesemia.
- Febre e exantema.

3-Cidofovir

- Nefrotoxicidade: Lesão tubular proximal(S. de Fanconi), elevação da creatinina sérica(suspender se \uparrow 0,5 mg/dl), proteinúria(suspender se $>3+$). Necessidade de administração de probenecida e hidratação prévia).
- Náusea, febre, alopecia e neutropenia.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DE EPSTEIN-BARR

Vírus de Epstein-Barr, Família *Herpesviridae*, sub-família – *gama herpesvirus*. O vírus de Epstein-Barr é um vírus herpes humano, de distribuição mundial. A infecção primária adquirida durante a infância é habitualmente assintomática, mas no adolescente e no adulto jovem está associada a um quadro clínico típico conhecido como mononucleose infecciosa. Dados seroepidemiológicos sugerem também uma associação entre o vírus de Epstein-Barr, o linfoma africano de Burkitt e o carcinoma nasofaríngeo.

Epidemiologia

A infecção é adquirida numa fase precoce da vida, ambos os sexos são atingidos, de modo que, na maior parte das populações humanas 90-95% dos adultos apresentam anticorpos anti-vírus de Epstein-Barr.

São conhecidas duas estirpes do vírus (tipo 1 e tipo 2), não obedecendo a uma distribuição geográfica particular podendo co-existir no mesmo indivíduo.

Nos países desenvolvidos a seroconversão para o vírus de Epstein-Barr ocorre em duas fases, antes dos cinco anos em cerca de 50% dos indivíduos e a meio da segunda década da vida. A prevalência de anticorpos é maior nos grupos economicamente desfavorecidos.

O quadro clínico associado a infecção primária é mais frequente no adolescente e no adulto jovem (15-24 anos).

Durante o episódio de mononucleose infecciosa o vírus pode ser detectado em baixos títulos a nível da orofaringe onde permanece até 18 meses após a recuperação clínica.

A eliminação assintomática através das secreções da orofaringe, corresponde ao principal modo de disseminação do vírus. Cerca de 12-25% dos adultos saudáveis eliminam o vírus de Epstein-Barr de forma assintomática, mas taxas superiores são encontradas nos doentes com algum grau de imunodepressão – transplantados, com leucemia, linfoma, doença crítica e no infectado pelo vírus da imunodeficiência humana.

O grau de contagiosidade é baixo, há necessidade de contacto íntimo (transferência de saliva através do beijo) entre um indivíduo susceptível e um eliminador assintomático. A transmissão, através do contacto com doente com mononucleose infecciosa, ocorre num pequeno grupo de doentes (6%).

Vias de transmissão menos habituais - transfusão sanguínea e transplantação de medula óssea ou de órgãos sólidos.

Resposta celular e imunológica

A infecção é adquirida através da orofaringe, havendo infecção e replicação nos linfócitos B presentes no tecido linfóide e disseminação posterior através do tecido linforreticular. Período de incubação de 30-50 dias (não confirmado).

Durante a infecção aguda são produzidos anticorpos circulantes contra antígenos próprios do vírus (acs específicos) e contra antígenos não relacionados com o vírus (acs heterófilos, classe IgM, detectados sob a forma de aglutininas e de hemolisinas).

Não há reacção cruzada entre eles. Não há uma boa correlação entre o título de anticorpos heterófilos e a gravidade da doença.

Manifestações clínicas

Mononucleose Infecciosa

Corresponde à forma clássica de apresentação. As características clínicas e laboratoriais são influenciadas pela idade do doente. Nas crianças a infecção primária é geralmente assintomática, mas quando sintomática o exantema, a neutropenia e a pneumonia são mais frequentes. Durante a doença aguda os anticorpos heterófilos podem ser detectados em 80% dos casos pelos 4 anos de idade e em 90% dos casos nos adolescentes. A doença é autolimitada e dura duas a três semanas em média.

Sintomas

Na maior parte dos casos há uma tríade clínica com dor de garganta (70-90% dos casos), febre (90%) e linfadenopatia. O quadro pode instalar-se de forma súbita ou pode ser precedida por vários dias de sintomatologia incomum (arrepios, suores, sensações de febre, anorexia e mal estar). A cefaleia retro-orbitária, mialgias e sensação de plenitude abdominal, podem também preceder a doença. A dor de garganta é a queixa mais frequente e habitualmente severa. Outras formas de apresentação menos comuns são a febre prolongada e o mal estar.

Sinais

Febre, vespertina, com temperaturas entre 38-39°C (40 °C não é incomum), que se mantém durante 10-14 dias.

Linfadenopatias (presente em 80-90% dos casos) - simétricas, móveis, não espontaneamente dolorosas, com localização cervical posterior mais frequente.

Orofaringe – aumento de volume das amígdalas, eritema da faringe (exsudato em 30%), petéquias do palato (25-60%) em grupos, na junção do palato duro/mole.

Edema periorbitário (presente em até um terço dos casos).

Erupção cutânea (macular, urticariforme, petequeal, escarlatiforme ou tipo eritema multiforme), está presente em cerca de 5% dos doentes, mas com a administração de ampicilina, ocorre erupção cutânea maculopapular pruriginosa em 90-100% dos doentes.

Esplenomegalia (50%) - máxima no início da segunda semana com regressão nos 7-10 dias seguintes. Hepatomegalia (10-15%). Icterícia (5%).

Complicações

Hematológicas – anemia hemolítica autoimune (0,5-3%) – hemólise clinicamente aparente durante a segunda ou terceira semana, desaparece ao fim de um a dois meses; trombocitopenia – ligeira, é comum (50% dos doentes) na mononucleose infecciosa, formas graves são raras; Neutropenia – ligeira e autolimitada, perigo de sépsis bacteriana e/ou pneumonia.

Ruptura esplénica – rara mas dramática, incidência máxima na segunda ou terceira semana de doença, considerar sempre que houver dor abdominal. Pode ser a forma de apresentação da mononucleose infecciosa. Na ausência de dor, o choque é a forma de apresentação. Há história de traumatismo associado, em 50% dos casos; aconselhada prudência na palpação abdominal, abstenção de desportos de contacto e tratamento da obstipação.

Neurológicas (ocorrem em menos de 1% dos doentes, podem ser a primeira ou a única manifestação da infecção, são a causa mais frequente de morte) - encefalite, meningite asséptica, paralisia de Bell, síndrome de Guillain-Barré, convulsões, mononeurite múltipla, mielite transversa, psicose. Recuperação completa em 85% dos casos.

Hepáticas – elevação autolimitada das enzimas hepato celulares ocorre em 80-90% dos casos de MI.

Renais – alterações do sedimento urinário, sendo a hematúria microscópica e a proteinúria as mais frequentes. Insuficiência renal (nefrite, rabdomiólise) – rara.

Cardíacas – manifestações clínicas incomuns. Alterações ST-T (6%). Descritas pericardite e miocardite fatais.

Pulmonares – manifestações clínicas raras (3 a 5%). Pneumonite intersticial (excluir outras causas).

Morte – rara. Ocorre associada a infecção maciça por EBV em doentes saudáveis ou portadores da doença de Duncan (doença linfoproliferativa associada ao cromossoma X) ou como resultado de complicação. Causas mais frequentes de morte são as complicações neurológicas, a ruptura esplénica ou a obstrução das vias aéreas superiores. Outras causas: granulocitopenia, trombocitopenia, falência hepática e miocardite.

Evolução clínica - é habitualmente benigna, com resolução da febre em 10-14 dias e regressão da esplenomegalia nos 7-10 dias seguintes (total de 2 a 3 semanas), na ausência de complicações.

Diagnóstico

1) quadro clínico

2) alterações laboratoriais

- a) hematológicas
- leucocitose (12-18-000/mm³)
 - linfocitose absoluta ou relativa
 - linfócitos atípicos (>10%)

- b) serológicas
- anticorpos não específicos ou heterófilos (Reacção de Paul-Bunnell, Monospot)

- anticorpos específicos: VCA (viral capsid antigen) - Os acs anti VCA da classe IgG e IgM estão presentes na fase aguda da doença, persistindo as IgM durante 1-2 meses (até 4 meses em 10% dos casos) e as IgG por toda a vida. A presença de acs anti-VCA IgM é o melhor indicador de infecção aguda, não reaparecendo em regra com as reactivações da doença. EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen) - aparece 3-6 semanas após início da doença e permanece durante toda a vida. A seroconversão EBNA (negativo na fase aguda e positivo na convalescença) é um indicador seguro de infecção aguda. Se for positivo na infecção aguda exclui o EBV como agente etiológico do quadro mononucleósico.

Diagnóstico diferencial – Infecção VIH, CMV, toxoplasmose. Outras entidades que podem cursar com linfocitose atípica: rubéola, hepatite vírica aguda, toxidermias.

Tratamento

Sintomático:

Não há terapêutica antivírica com eficácia demonstrada.

Aconselhável repouso durante a fase aguda. Evitar esforços físicos violentos (ex.: desportos de contacto) durante as primeiras 2-3 semanas de doença. Tratar a obstipação.

Aliviar a febre e a odinofagia com paracetamol ou aspirina. Esta última pode ser aliviada com gargarejos de água morna salgada.

Se houver faringite exsudativa ou eritema difuso – Penicilina V, oral, 10 dias ou penicilina benzatínica, IM (1 ampola); alternativas: Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina ou Cefalosporina de 2ª geração.

Indicação para o uso de corticóides: obstrução das vias aéreas, anemia hemolítica ou trombocitopenia grave – prednisona, 30 a 40 mg, 2 id, a resposta é rápida e pode ser reduzida em 1 a 2 semanas. Ocasionalmente usados em casos seleccionados: prostração prolongada.

Prevenção

Não é necessário isolamento.

Não dar sangue durante os seis meses seguintes.

INFECÇÃO VIH

Agente etiológico- vírus da imunodeficiência humana 1 e 2
Formas clínicas - classificação dos CDC

CLASSIFICAÇÃO DOS CDC (ADOLESCENTES E ADULTOS) [MMWR 1993;41(RR-17):1-19]

Linfócitos CD4+ (Categorias)	Quadros Clínicos (Categorias)		
	(A) Assintomático, Infecção aguda ou LGP	(B)* Sintomático, condições não A não C	(C) Condições indicadoras de SIDA
(1) > 500/ μ l	A1	B1	C1
(2) 200-499/ μ l	A2	B2	C2
(3) < 200/ μ l	A3	B3	C3

* Condições atribuídas à infecção VIH ou que têm a sua evolução clínica ou tratamento complicados pela infecção VIH. Ex.:

- Angimatose bacilar
- Candidose orofaríngea ou vulvovaginal persistente, frequente ou pouco responsiva à terapêutica.
- Displasia cervical (moderada ou severa), carcinoma cervical "in situ".
- Leucoplasia oral.
- Herpes Zoster.
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Sintomas constitucionais (febre ou diarreia > a 1 mês).
- Listeriose.
- Doença inflamatória pélvica.
- Neuropatia periférica.

Princípios da terapêutica anti-retrovírica

1. A replicação contínua do VIH conduz à lesão do sistema imunitário e à progressão para SIDA. A infecção pelo VIH é sempre perigosa. Os sobreviventes durante tempo prolongado, livres de disfunção imunológica relevante, são muito raros.

2. Os níveis de RNA do VIH plasmático são indicadores da magnitude da replicação do VIH e consequente taxa de destruição dos linfócitos TCD4. A contagem de linfócitos TCD4 indica a extensão do dano imunitário que já ocorreu. Medições periódicas destes dois parâmetros são necessários para determinar o risco de progressão da doença e para decidir quando iniciar ou modificar a terapêutica

3. As taxas de progressão da doença variam de indivíduo para indivíduo. Por isso as decisões terapêuticas devem ser balizadas pelo nível de risco indicado pela quantificação do RNA vírico e contagem dos linfócitos TCD4.

4. O objectivo da terapêutica deve ser atingir o máximo de supressão da replicação do VIH. O uso de terapêutica combinada potente, diminui o potencial para a selecção de variantes resistentes — factor limitante major da eficácia terapêutica.

5. O meio mais eficaz para obter uma supressão duradoura da replicação do VIH é iniciar, simultaneamente, uma terapêutica combinada de fármacos eficazes, nunca antes utilizados no doente em causa e que não apresentem resistências cruzadas com outros anti-retrovíricos que o doente já utilizou anteriormente.

6. Cada um dos fármacos anti-retrovíricos usados em associação deve ser utilizado de acordo com esquemas posológicos óptimos.

7. Os anti-retrovíricos disponíveis são limitados em número e mecanismos de acção, existindo resistências cruzadas entre alguns deles. Assim qualquer alteração na terapêutica diminui as futuras opções terapêuticas.

8. As mulheres devem receber terapêutica anti-retrovírica óptima, independentemente do seu estado concepcional.

9. Os mesmos princípios aplicam-se aos adultos e às crianças, embora estas apresentem particularidades farmacológicas, virulógicas e imunológicas.

10. Os indivíduos com infecção VIH, mesmo aqueles com viremia indetectável, devem ser considerados infectantes — Medidas de prevenção.

Indicações para determinação da viremia (&)

Indicação clínica	Informação	Utilização
Doença consistente com síndrome vírica aguda	Faz o diagnóstico quando os testes anti-VIH são negativos ou indeterminados	Diagnóstico ^(*)
Avaliação inicial duma infecção VIH recém diagnosticada	Viremia basal - “set point”	Decisão de iniciar ou adiar terapêutica
Cada 3-4 meses em doentes sem terapêutica	Alterações na viremia	Decisão de iniciar terapêutica
2-8 semanas após início de terapêutica anti-retrovírica	Avaliação inicial da eficácia terapêutica	Decisão de continuar ou alterar a terapêutica
3-4 meses após início da terapêutica	Avaliação da eficácia terapêutica	Decisão de continuar ou alterar terapêutica
Cada 3-4 meses em doentes sob terapêutica	Durabilidade do efeito terapêutico	Decisão de continuar ou modificar terapêutica
Acontecimento clínico ou baixa significativa dos linf.CD4.	Associação com viremia estável ou em alteração	Decisão de continuar, iniciar ou modificar terapêutica

(&) Doenças agudas (Ex.: pneumonia bacteriana, tuberculose, VHS, pneumocistose) e imunizações podem causar aumentos na viremia durante 2-4 S. As determinações da viremia não devem ser efectuadas nesta fase. A quantificação da viremia deverá ser sempre verificada com repetição do teste aquando do início da terapêutica e antes de efectuar alterações na terapêutica. Deverá ser efectuada sempre com a mesma técnica e no mesmo laboratório.

(*) O diagnóstico da infecção VIH deverá ser sempre confirmado pelos métodos padrão (Western Blot) efectuados 2-4 meses após teste inicial negativo ou indeterminado.

Objectivos do tratamento da infecção VIH

Diminuir a mortalidade e mortalidade associada à infecção pelo VIH

Melhorar a qualidade de vida

Preservar e/ou recuperar a função imunológica

Suprimir o máximo possível e durante o maior tempo possível a replicação vírica

Factores preditivos de boa resposta ao tratamento

Potência do regime anti-retrovírico

Adesão ao tratamento

Viremia basal baixa

Linfócitos TCD4 elevados
Redução rápida da viremia (>1 log em 1-4 meses) em resposta ao tratamento

Estratégias para atingir os objectivos terapêuticos

Seleção do esquema terapêutico (ver adiante)
Preservar as opções futuras
Teste de resistência prévio ao início da terapêutica
Sequenciação terapêutica
Promoção da adesão

Terapêutica precoce no doente com infecção assintomática pelo VIH

Benefícios potenciais

- 1 Controlo da replicação vírica mais fácil de obter e manter
- 2 Atraso ou prevenção do compromisso imunitário
- 3 Menor risco de selecção de vírus resistentes
- 4 Diminuição possível do risco de transmissão

Riscos potenciais

- 1 Redução da qualidade de vida por efeitos secundários da terapêutica
- 2 Maior número efeitos secundários cumulativos
- 3 Desenvolvimento mais precoce de resistências, se supressão vírica incompleta
- 4 Limitação de futuras opções terapêuticas devido ao desenvolvimento de resistências

Terapêutica anti-retrovírica - Indicações para início

Categoria clínica	Linf CD4	RNA do VIH	Recomendação*
Sintomático (SIDA, Sintomas severos)	Qualquer valor	Qualquer valor	Tratar
Assintomático	CD4 < 350/mm ³	Qualquer valor	Tratar
Assintomático	CD4 >350/mm ³ ≤500/mm ³	RNA > 10 ⁵ cp/ml	Iniciar tratamento se viremia elevada, declínio rápido dos CD4 (>50-100/mm ³ /ano ou co-infecção VHC
Assintomático	CD4 > 500/mm ³	Qualquer valor	A terapêutica deve ser diferida, seguimento mais frequente se viremia >10 ⁵ cp/ml

*A força da recomendação baseia-se na probabilidade de desenvolvimento de doença e na vontade e capacidade do doente em aderir ao tratamento

Terapêutica anti-retrovírica –

Um esquema de TAR contém habitualmente 1 ITRNN+ 2 ITRAN ou 1 IP +2 ITRAN. A selecção do esquema deve ser individualizado em função das comorbilidades (tuberculose, doenças hepáticas, psiquiátricas, cardiovasculares, doenças aditivas, gravidez) capacidade de adesão, nº de comprimidos, frequência das tomas, conveniência, tolerância e facilidade de toma pelo doente, interacções medicamentosas, toxicidade, possibilidade de gravidez, resultados dos testes de resistência genotípicas e ainda (no caso da nevirapina) género e taxa de linfócitos TCD4.

Esquemas de TAR

	Coluna A (ou ITRNN OU IP)			Coluna B
Preferido	ITRNN: Efavirenze	IP: FAPV+rtv ou LPV/r ou SQV+rtv	+	Preferido TDF/FTC (co-formulação) ABC/3TC (co-formulação)
Alternativo	Nevirapina	ATZ+rtv		Alternativo AZT/3TC (co-formulação) DDI+ (3TC ou FTC)
Outras opções possíveis	Ver tabela seguinte			Outras opções possíveis Ver tabela seguinte

Componentes aceitáveis de esquemas terapêuticos iniciais mas que são inferiores aos esquemas preferidos ou alternativos

Fármacos	Razões de não recomendação	Circunstâncias especiais onde poderão ser utilizados
Abacavir/lamivudina/ zidovudina (coformulação)	Eficácia virológica inferior	Quando por toxicidades ou interações medicamentosas não se podem utilizar IP e ITRNN
Nelfinavir	Eficácia virológica inferior	Grande experiência de utilização em grávidas com boa tolerância e farmacocinética adequada
Estavudina + lamivudina	Toxicidade significativa incluindo lipoatrofia, neuropatia periférica, hiperlactatemia, acidose láctica, esteatose hepática e pancreatite	Quando não se podem utilizar as combinações de ITRAN

Não recomendados na terapêutica inicial (não devem ser utilizados)

Fármacos	Razões de não recomendação
Darunavir + ritonavir	Não há experiência clínica de utilização em 1ª linha
Didanosina + tenofovir	Taxas elevadas de insucesso virológico precoce Seleção rápida de mutações de resistência Potencial para não recuperação ou declínio dos Linf. TCD
Enfuvirtida	Não há experiência clínica de utilização em 1ª linha Necessidade de administração subcutânea 2 x dia
Indinavir (sem rtv)	Dosagem inconveniente (3X/dia) Necessidade de beber 1,5L de água/dia
Indinavir + rtv	Incidência elevada de nefrolíase
Ritonavir como IP isolado	Nº elevado de cp (6 cp 2 id) Intolerância gastrointestinal
Saquinavir (sem rtv)	Nº elevado de cp (4 cp 3 id) Eficácia virológica inferior
Tipranavir + rtv	Não há experiência clínica de utilização em 1ª linha

Esquemas ou componentes que nunca devem ser utilizados

Fármacos	Razões de não recomendação	Excepções
-----------------	-----------------------------------	------------------

Monoterapias com ITRAN OU ITRNAN	Seleção rápida de mutações de resistência Taxas elevadas de insucesso virológico precoce	Grávidas com viremia < 1000 cp/ml anterior ao início de TAR para prevenção da transmissão materno fetal
Biterapias	Seleção rápida de mutações de resistência Eficácia virológica inferior aos esquemas triplos	
Esquemas triplos de ITRAN	Taxas elevadas de insucesso virológico precoce	ABV/3TC/AZT e talvez TDF+AZT/3TC
APV solução oral em grávidas Crianças < 4 anos Doentes c/ Insuf renal ou hepática Doentes a tomar metronidazol ou dissulfiran	O excipiente contém grandes quantidades de etileno glicol que pode ser tóxico em doentes de risco	Sem exceção
APV+FAPV	APV é a forma activa dos dois fármacos, ausência de benefício e toxicidade aumentada	Sem exceção
ATZ+ IDV	Hiperbilirrubinémia aditiva	Sem exceção
Didanosina + Estavudina	Toxicidade significativa incluindo lipoatrofia, neuropatia periférica, hiperlactatemia, acidose láctica, esteatose hepática e pancreatite	Quando não há outras opções e os benefícios potenciais ultrapassam os riscos
EFV no 1º trimestre de gravidez ou em mulheres em risco de engravidar	Teratogénico em primatas não humanos	Quando não houver outra opção e os benefícios potenciais ultrapassam os riscos
3TC+FTC	Perfil de resistência semelhante, sem benefício	Sem exceção
NVP em 1ª linha em mulheres com > 250 e homens com > 400 linf TCD4	Incidência elevada de efeitos secundários hepáticos sintomáticos incluindo casos fatais	Apenas quando os benefícios potenciais ultrapassam claramente os riscos
SQV não potenciado	Fraca biodisponibilidade (4%) Eficácia virológica inferior quando comparado com outros IP	Sem exceção
Estavudina + zidovudina	Antagonismo virológico	Sem exceção

Tabela I. Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosidos (ITRAN)

Nome genérico (Sigla) Marca	Abacavir (ABC) Ziagen®	Didanosina (ddI) Videx EC®	Emtricitabina (FTC) Emtriva®	Lamivudina (3TC) Epivir®	Estavudina (D4T) Zerit®	Tenofovir (TDF) Viread®	Zidovudina (AZT, ZDV) Retrovir®
Formas de apresentação	Cp 300 mg Susp oral 20 mg/ml	Caps entéricas: 125,200,250, 400	Cap 200 mg Susp oral 10 mg/ml	Cp 150 mg Susp oral 10 mg/ml	Caps 15, 20, 30, 40 mg Sol oral 1mg/mL	Cp 300mg	Caps 100 mg Cp 300 mg Sol. EV 10 mg/ml Sol. oral 10 mg/ml
Posologias recomendadas	300 mg 2 id	>60Kg: 400 mg id <60Kg: 250 mg id	200 mg id 240 mg (susp)	150 mg 2 id	>60 kg: 40 mg 2 id <60 kg: 30 mg 2 id	300 mg id	200 mg 3 id ou 300 mg 2 id ou
Interação com os alimentos	Sem efeito O álcool aumenta os níveis de ABC em 41%	Os níveis << 55% Tomar ½ h antes ou 1 h depois das refeições	Tomar c/ ou s/ refeição	Tomar c/ ou s/ refeição	Tomar c/ ou s/ refeição	Tomar c/ ou s/ refeição	Tomar c/ ou s/ refeição
Biodisponibilidade oral	83%	30%-40%	93%	86%	86%	25% em jejum; 39% c/ refeição gorda	60%
Semi-vida sérica	1,5 h	1,5 h	10 h	5-7 h	1,0 h	17h	1,1 h
Semivida intracelular	12-26 h	>20 h	>20 h	18-22 h	7,5 h	>60 h	7 h
Eliminação	Metabolizado pela álcool desidrogenase e glucoronil transferase. Excreção renal -82%	Excreção renal – 50% Ajustar dose na Insuf renal	Excreção renal Ajustar dose na Insuf renal	Excreção renal Ajustar dose na Insuf renal	Excreção renal 50% Ajustar dose na Insuf renal	Excreção renal Ajustar dose na Insuf renal	Metabolizado em glicuronido de AZT Excreção renal de GAZT Ajustar dose na Insuf renal
Toxicidade mais importante	Reacção de hipersensibilidade (pode ser fatal); febre, exantema, náusea, vômitos, mal estar, fadiga, perda do apetite, sintomas respiratórios (odinofagia, tosse, dispneia)	Pancreatite, neuropatia periférica, náusea, diarreia.	Toxicidade mínima. Hiperpigmentação/descoloração da pele	Toxicidade mínima.	Neuropatia periférica. Lipodistrofia Pancreatite, Hiperlipidemia Fraqueza neuromuscular ascendente rapid/progressiva	Astenia, cefaleias, diarreia, náusea, vômitos, flatulência, insuficiência renal	Anemia macrocítica, neutropenia, Intolerância GI, cefaleias, insónia, astenia.

Os doentes que apresentem sinais ou sintomas de hipersensibilidade (febre, exantema, fadiga, náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal) devem suspender abacavir imediatamente. O ABC não deverá ser reiniciado visto os sintomas reaparecerem com maior gravidade incluindo hipotensão grave e morte.

A acidose láctica c/ esteatose hepática é um efeito raro mas potencialmente fatal dos ITRAN.

Coformulações: **Combivir®** (lamivudina 150mg+ zidovudina 300 mg): 1 cp 2id; **Trizivir®**: (abacavir 300mg+lamivudina 150mg+ zidovudina 300mg) 1 cp 2id; **Kivexa®** (Abacavir 600mg+ lamivudina 300mg) 1 cp id; **Truvada®** (emtricitabina 200mg+ tenofovir disiproxil fumarato 300mg): 1 cp id; **Atripla®** (emtricitabina 200mg+ tenofovir disiproxil fumarato 300mg+ efavirenze 600mg) 1 cp id (ainda não disponível em Portugal)

Tabela II. Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (ITRNAN)

Nome genérico (Sigla) Marca	Efavirenz (EFV) Sustiva® Stocrin®	Nevirapina (NVP) Viramune®
Apresentação	Caps 50, 100, 200 mg Cp 600 mg	Cáps 200 mg Susp oral 50 mg/mL
Posologia recomendada	600 mg ao deitar, com estômago vazio	200 mg id 14 dias depois: 200 mg 2 id
Interação com os alimentos	Evitar tomar com refeições muito gordas, níveis aumentam 39% com as caps e 79% c/ os Cp Tomar com estômago vazio	Sem efeito
Biodisponibilidade oral	Dados não disponíveis	> 90%
Semivida sérica	40-55 h	25-30 h
Eliminação	Metabolizada pelo Cit P450 (indutor/inibidor do 3A), 14-34% excretada pela urina (metabolitos glucoronocjugados; <1% sem alteração); 16-61% nas fezes; sem ajuste na insuficiência renal	Metabolizada pelo Cit P450 (indutor do 3A); 80% excretada pela urina como glicuronoconjugados (<5% sem alteração); 10% nas fezes
Efeitos secundários	Exantema*; sintomas do SNC**, aumento das transaminases; falsos positivos nos testes dos canabinóides, teratogénico em macacos	Exantema* incluído SS Johnson; hepatite, inclusive com necrose hepática fatal***
Interações medicamentosas	Ver adiante quadros das interações medicamentosas	Ver adiante quadros das interações medicamentosas

* Nos ensaios clínicos houve suspensão devido ao exantema em 7% dos doentes a tomar NVP, 4,3% dos que tomavam DLV e 1,7% dos que tomavam EFV. Casos raros de S. Stevens-Johnson foram relatados com todos os ITRNAN, sendo a incidência maior com NVP.

** Pode incluir tonturas, sonolência, insónia, sonhos anormais, confusão, pensamento anormal, dificuldade de concentração, amnésia, agitação, despersonalização, alucinações e euforia. A frequência destes sintomas foi de 52% em comparação com o grupo controlo que foi de 26%. Houve suspensão do fármaco devido a estes sintomas em 2,6% dos doentes. Os sintomas usualmente melhoram/ desaparecem depois de 2-4 semanas.

*** Efeitos adversos hepáticos sintomáticos, graves e até fatais ocorrem com frequência significativamente superior na 1ª terapêutica em mulheres com mais de 250 linfócitos TCD4/mm³ e homens com mais de 400 linfócitos TCD4/mm³: não deve ser utilizada nestas situações. Esta toxicidade não ocorreu na utilização da NVP em dose única na prevenção da transmissão vertical da infecção VIH.

Tabela III. Inibidores da protease do VIH

Nome genérico (Sigla) Marca	Amprenavir (APV) Agenerase®	Atazanavir (ATZ) Reyataz®	Darunavir (DRV) Prezista®	Fosamprenavir (FAPV) Telzir®	Indinavir (IDV) Crixivan®
Apresentação	Caps 50; Sol 15 mg /ml (dosagens não equivalentes!)	Caps 100, 150, 200 mg	Cp 300 mg	Cp 700 mg	Cáps 200, 333 e 400 mg
Posologia	Sol oral: 1400 mg 2id	400 mg id ou 300 mg +100 mg RTV id	600 mg + 100 mg RTV 2 id	700 mg +100 mg RTV 2 id 1400/200 id ou 1400 2 id	800 mg 3id 800 mg+100-200 mg RTV 2 id
Efeito dos alimentos	Evitar refeições m/ gordas (diminui 21%)	Tomar com alimentos, evitar antiácidos	Tomar com alimentos (aumenta AUC-30%)	Sem alts com os alimentos	Níveis diminuem 77% Tomar 1 hora antes ou 2 h após as refeições; pode ser tomado com leite magro ou refeição pobre em gorduras C/ RTV- tomar c/ ou s/ alimentos
Biodisponibilidade	Não determinada	Não determinada	37% 82% c/ RTV	Não determinada	65%
Semi-vida sérica	7,1-10,6h	7 horas	15 h (c/ RTV)	7,7 horas	1,5-2 h
Metabolismo	Citocromo P450 3A4: inibidor, indutor e substrato Ajustar dose na insuficiência hepática	Citocromo P450 3A4: inibidor e substrato. Ajustar dose na insuficiência hepática	Citocromo P450 3A4: inibidor e substrato.	Citocromo P450 3A4: inibidor, indutor e substrato Ajustar dose na insuficiência hepática	Cit. P450 3A4: inibidor (< que RTV) Ajustar dose na insuficiência hepática
Armazenamento	Temp. ambiente	Temp. ambiente	Temp. ambiente	Temp. ambiente	Temp. ambiente
Toxicidade mais importante	Intolerância GI, náusea vómitos, diarreia, Exantema Parestesias orais Hiperlipidemia Aumento das transaminases Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento dos episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia. A sol oral contém propileno glicol: contraindicada em grávidas, crianças e doentes c/ ins renal ou hepática e em doentes tratados	Aumento da bilirrubinémia indirecta Prolongamento intervalo PR- Bloqueio AV 1º grau em alguns doentes: utilizar c/ cuidado em dtes com alts da condução ou c/ medicação que causa aumento do PR. Hiperglicemia. Redistribuição da gordura corporal Possível aumento dos episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia	Exantema (7%) tem uma metade sulfamidica Diarreia, náuseas Cefaleias Hiperlipidemia Elevação das transaminases Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento dos episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia	Exantema (19%) Diarreia, náusea, vómitos Cefaleias Hiperlipidemia Elevação das transaminases Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento dos episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia	Nefrolitíase, Intolerância GI, náusea. Aumento bilirrubinémia ind. Hiperlipidemia Cefaleias, astenia, visão nublada, vertigens, exantema, sabor metálico, trombocitopenia, alopecia, Anemia hemolítica Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento dos episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia

com dissulfiran ou metronidazol

Tabela III. Inibidores da protease do VIH (cont)

Nome genérico (Sigla) Marca	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Kaletra®	Nelfinavir (NFV) Viracept®	Ritonavir (RTV) Norvir®	Saquinavir (SQV) Invirase®	Tipranavir (TPV) Aptivus®
Apresentação	Cp 200 mg LPV + 50mg RTV Sol 5 ml : 400mg/100mg	Cp 250 mg Pó oral 50 mg/g	Cáps 100 mg Susp. 600 mg/7,5 ml	Cáps duras 200 mg Cp 500 mg	Cáps 250 mg
Posologia	400/100 mg 2id ou 800/200 mg id	750 mg 3 id ou 1250 mg 2 id	600 mg 2 id Como potenciador de outros IP: 100-400 mg 1-2 id	1000 mg +100 mg RTV 2 id; não recomendado s/ RTV	500 mg + 200 mg RTV 2 id
Efeito dos alimentos	Cp- sem efeito Sol: aumento da AUC 80% e da Cmin de 54% c/ refeições moderam/ gordas	Níveis aumentam 2-3 vezes Tomar com refeição ou lanche	Níveis aumentam 15%. Tomar se possível com as refeições pois poderá ser melhor tolerado	Tomar dentro de 2h de uma refeições qdo tomado com o RTV	Tomar com refeição major Biodisponibilidade aumenta com refeição gorda
Biodisponibilidade	Não determinada	20-80%	Não determinada	4%, errática (s/ RTV)	Não determinada
Semi-vida sérica	5-6h	3,5-5 h	3-5 h	1-2 h	6 h
Metabolismo	Citocromo P450 3A4: inibidor e substrato	Citocromo P450 3A4: inibidor e substrato	Cit. P450 3A4 > 2D6 Inibidor potente do 3A4	Cit P450 3A4: inibidor e substrato	Citocromo P450 3A4: indutor e substrato C/ RTV: inibidor do 3A4 e 2D6
Armazenamento	Cp- estáveis à temp ambiente Sol oral estável a temp 2-8°C	Temp. ambiente	Refrigerar as cápsulas; podem estar à temp ambiente < 30 dias. A solução oral não deve ser refrigerada	Temp. ambiente	Refrigerar ou temp. ambiente (até 60 dias)
Toxicidade mais importante	Intolerância GI, náusea vômitos, diarreia, Astenia Hiperlipidemia (espec triglic) Elevação das transaminases Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento do episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia	Diarreia Hiperlipidemia Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento do episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia Elevação das transaminases	Intolerância GI, náusea vômito, diarreia. Parestesias circunmorais e das extremidades. Hiperlipidemia (espc triglic) Hepatite Astenia Perversão do paladar Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento do episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia	Intolerância GI, náusea e diarreia Cefaleias Elevação das transaminases Hiperlipidemia Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento do episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia	Hepatite incluindo descompensação- vigilância Exantema (componente sulfamidico) Casos raros de hemorragia intracraniana Hiperlipidemia (espc triglic) Hiperglicemia Redistribuição da gordura corporal Possível aumento do episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia

Tabela IV. FÁRMACOS QUE NÃO DEVEM SER UTILIZADOS COM OS ANTIRETROVÍRICOS

	APV e FAPV	ATZ	DRV	IDV	LPV/R	NFV	RTV #	SQV	TPV	EFV	NVP
Bloqueadores canais de Cálcio	Bepridil	Bepridil	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Bepridil	Nenhum	Bepridil	Nenhum	Nenhum
Cardíaco	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Amiodarona	Flecainida Propafenona	Nenhum	Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina	Nenhum	Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina	Nenhum	Nenhum
Agentes hipolipemiantes	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Sinvastatina Lovastatina	Nenhum	Nenhum
Anti-micobacterianos	Rifampicina Rifapentina	Rifampicina Rifapentina	Rifampicina Rifapentina	Rifampicina Rifapentina	Rifampicina Rifapentina	Rifampicina Rifapentina	Rifapentina	Rifampicina Rifapentina Rifabutina	Rifampicina Rifapentina	Rifapentina	Rifampicina Rifapentina
Anti-histamínicos	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Astemizol Terfenadrina	Nenhum
GI	Cisapride	Cisapride Inibidores bomba protões	Cisapride	Cisapride	Cisapride	Cisapride	Cisapride	Cisapride	Cisapride	Cisapride	Nenhum
Neuroléptico	Pimozide	Pimozide	Pimozide	Pimozide	Pimozide	Pimozide	Pimozide	Nenhum	Pimozide	Nenhum	Nenhum
Psicotrópicos	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Nenhum
Ergotamínicos	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Dihidro- ergotamina Ergotamina	Nenhum
Ervas	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão	Hipericão
Outros	Fluticasona Contraceptivos orais DLV	Fluticasona IDV Irinotecan	Fluticasona Carbamazepina Fenobarbital fenitoína	Atazanavir	Fluticasona		Fluticasona Voriconazol (> 400 mg RTV) Alfuzosina	Fluticasona	Fluticasona	Voriconazol	

Listados todos os fármacos com índices terapêuticos reduzidos e que têm metabolização pelo Cit P450 3A e Cit 2D6. Não se sabe se estas interações acontecem de facto nos doentes.

ALTERNATIVAS: **Sinvastatina, lovastatina:** atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina (devem ser utilizados com precaução)
Rifabutina: Claritromicina, azitromicina (profilaxia MAI), claritromicina, azitromicina, etambutol (tratamento MAI)
Astemizol, Terfenadrina: Loratadina, desloratadina, fexofenamida, cetirizina
Midazolam, Triazolam: Temazepam, lorazepam

Tabela V-1. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS: efeitos nos níveis e doses

Fármaco	fAPV	ATZ	LPV/r	NFV	RTV	SQV	TPV
DRV	Sem dados	Dose: ATZ 300 mg id+ DRV/r standard	DRV: □ AUC e Cmin 53% e 65; □ AUC LPV e Cmin 53% e □ 65% Não utiliz conc.	Sem dados	Níveis: DRV □ 14x Dose: 100mg 2 id de RTV	Níveis; AUC e C min □ 26 e 42%; SQV= s/ alt Não devem ser co-administr	Sem dados
fAPV	*	Níveis: □ AUC e Cmin de ATZ em 22 e 24% Dose: sem dados sufic	Cmin de FAPV □ 64% e LPV □ 53% efeitos sec □ Não utilizar concomit		Níveis: □ AUC e C min de APV 100 e 400% Dose: APV 700mg 2id+ RTV 100 mg 2 id ou APV 1400mg id+ RTV 100 mg id	AUC APV □ 32% Dose: dados insuf	Níveis: AUC e Cmin de APV □ 44 e 55%; sem dados com fAPV Dose não determinada Não co-administrar
IDV	AUC de APV □ 33% Dose: não determinada	Co-admin não recomendada Toxicidade aditiva	□ AUC e Cmin IDV Dose: IDV 600 mg 2id+ LPV- dose standard	Níveis: IDV □ 50% NFV: □ 80% Dose: dados limitados para o IDV IDV 1200 mg 2id + NFV 1250 mg 2id	Níveis: □ 2-5X Dose: IDV 800 mg 2id + RTV 100 ou 200 mg 2id	Níveis: IDV s/ alt. SQV: □ 4-7x Dose: dados insuficientes	Sem dados Dose não determinada Não co-administrar
LPV/r	*	ATZ Cmin 45% Dose: ATZ 300 mg id+ DRV/r standard	*				Níveis: AUC e Cmin de LPV □ 55 e 70% Dose não determinada Não co-administrar
NFV	AUC de APV □ 1,5X Dose- dados insuficientes	*	Níveis: LPV □ 27% (caps) (cp: sem dados) NFV □ 25% Dose: dados insufic				Sem dados Dose não determinada Não coadministrar
RTV	*	Níveis: □ AUC de ATZ em 128% Dose: 300/100 id	LPV co-formulado com RTV	Níveis: RTV s/ alt. NFV: □ 1,5x Dose: não determinada		Níveis: RTV s/ alt. SQV □ 20x; Dose: SQV (I/F) 1000 mg 2id + RTV 100 mg 2id	Níveis: AUC de TPV □ 11X
SQV	AUC de APV □ 32% Dose- dados insuficientes	□ AUC SQV 60% Dose: dados insuficientes	□ AUC e Cmin IDV Dose: SQV 1000 mg 2 id LPV/r dose standard	Níveis: SQV □ 3-5x NFV □ 20% Dose: NFV standard SQV(F) 800mg 3id ou 1200mg id			Níveis: AUC e Cmin de SQV □ 76 e 82% (na dose de 600/100 2 id) Dose não determinada Não co-administrar

Tabela V-2.(Cont.) INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS: efeitos nos níveis e doses

Fármaco	Efavirenz	Nevirapina
ATZ	Níveis: ATZ (s/ RTV) □AUC 74%; EFV s/ alt Dose: s/ dados suficientes	Sem dados; expectável □ níveis de ATZ Co-administr não recomendada
DRV	Níveis: AUC e Cmin de DRV □13 e 31%; AUC e Cmin de EFV □21 e 17% Dose: significado clínico? s/ alt; monitorizar níveis séricos	Níveis: AUC e Cminde NVP □ 27 e 47%; DRV s/ alt Dose habitual
fAPV	Níveis: Cmin de fAPV □36%; Dose: fAPV: 700mg /100 mg RTV 2id;	Sem dados
IDV	Níveis: IDV □31% Dose: IDV 800/100 mg RTV 2 id EFV s/ alt	Níveis: IDV □28%; NVP s/ alt
LPV/r	Níveis: AUC e C min de LPV (Caps) □ 35 e 36%; sem dados com cp; EFV – s/ alts Dose: LPV 600/150 mg (Cp) 2id; EFV- s/ alt	Níveis: LPV (Caps) Cmin □ 55% Dose: LPV 600/150 mg (Cp) 2id; NVP- s/ alt
NFV	Níveis : NFV □20% Dose: s/ alt	Níveis : NFV □10%; NVP s/ alt Dose: s/ alt
NVP	Níveis : NVP s/ alts; AUC de EFV □ 22%	*
RTV	Níveis : RTV □18%; EFV □ 21% Dose: s/ alts	Níveis: RTV □11%; NVP s/ alt Dose: s/ alt
SQV	Níveis : SQV □62%; EFV □12% Dose: ponderar utilizar c/ RTV	Níveis: SQV □25%; NVP s/ alt Dose: ponderar 1000 SQV/100 RTV 2 id
TPV	Níveis : Sem alts (c/ TPV 500/200RTV 2 id) Dose: sem ajuste	Níveis: sem dados do efeito da NVP no TPV; PK NVP s/ alt

TABELA VI-1. Interações medicamentosas entre os inibidores da protease e outros fármacos (interações que requerem ajuste da dose ou precauções na utilização)

	Atazanavir (ATZ)	Fosamprenavir (FAPV)
Itraconazol	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade
Cetoconazol	S/ RTV- s/ ajuste C/ RTV ver RTV	Níveis: APV □ 31% ; Keto □ 44% FAPV/r não ultrapassar 200 mg de Ketoc
Voriconazol	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade
Claritromicina	Níveis: AUC Clarit □ 94% e pode □ QT Doses: □ Claritr para ½, ponderar alternativa	Níveis: APV □ 18%; Claritr-s/ alteração Doses: s/alteração
Rifabutina	AUC Rifab □ 2.5% Dose: □ Rifab 150mg QOD ou 3X/S	Dose: □ Rifab 150mg id ou 300 mg 3X/S Se FAPV/r: □ Rifab 150mg QOD ou 3X/S FAPV s/alteração
Rifampicina	Contraindicada	Níveis: APV □ 82%; RIF s/ alteração Evitar uso concomitante
Contraceptivos orais	Níveis: Noretindrona □ 110%; Etinilestradiol □ 48% Utilizar doses mais baixa ou métodos alternativos	Níveis: Noretindrona e Etinilestradiol □ substanciais; APV □ 20% Utilizar método alternativo ou adicional
Atorvastatina	Possibilidade de □ grande da Atorv. Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade	AUC da Atorv □ 150%. Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade
Pravastatina	Sem dados	Sem dados
Simvastatina Lovastatina	Níveis: Possibilidade de □ grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação	Níveis: Possibilidade de □ grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Sem dados, mas pode □ níveis ATZ. Monitorizar níveis séricos dos anticonvulsivantes. Considerar alternativas	Desconhecido, pode : □ muito APV. Monitorizar níveis séricos dos anticonvulsivantes e do FAPV
Metadona	Sem alterações	Metadona □ 13% Pode requerer □ da dose
Sildenafil	□ potencial dos níveis do sildenafil; começar com 25 mg cada 48h e vigiar	□ AUC do sildenafil 2-11X; começar com 25 mg cada 48h e vigiar
Tadalafil	□ grande da AUC e semi-vida do Tad. Começar com 5 mg e não exceder 10 mg em cada 72h.	Sem dados mas pode □ AUC e semi-vida do Tad. Começar com 5 mg e não exceder 10 mg em cada 72h.
Vardenafil	Sem dados mas pode □ AUC do Vard. Começar com 2,5 mg e não exceder 2,5 mg em cada 24h, e com RTV- 72h.	Sem dados mas pode □ AUC do Vard. Começar com 2,5 mg e não exceder 2,5 mg em cada 24h, e com RTV- 72h.
Miscelânea	Diltiazem: AUC □ 125%; □ dose para ½; monitorizar com ECG Outros inib canais Ca: utilizar com cuidado Irinotecan: evitar uso concomitante Antag H2: separar admin ou utilizar c/ RTV Inibidores bomba protões: não utilizar concomitantem/ Antiácidos: tomar ATZ 2 h antes ou 1 h depois	Antag H2: admin c/ Ranitidina □ AUC FAPV 30% Separar administração; utilizar RTV Inibidores bomba protões: sem interações com Esomeprazol

TABELA VI-1 (cont). Interações medicamentosas entre os inibidores da protease e outros fármacos (interações que requerem ajuste da dose ou precauções na utilização)

	Darunavir	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV)
Itraconazol	Sem dados. Utilizar c/ cuidado, não ultrapassar 200 mg Itrac	Dose: IDV: 600 mg 3 id Itrac: não exceder 200 mg id	Níveis: Itrac □ c/ LPV/r Itrac: não exceder 200 mg id
Cetoconazol	Níveis: DRV □ 42% Azol □3X, não exceder 200 mg id cetoc	Níveis: IDV □ 68% Dose IDV: 600 mg 3 id	LPV □ 13%; Ceto □ 3X Não ultrapassar 200mg id
Voriconazol	Sem dados c/DRV; Vori □ 39% c/ RTV; co-admin não recomendada, excepto se benef >> risco	Sem alts Ver RTV qdo potenciado	Vori □ 39% c/ RTV; co-admin não recomendada, excepto se benef >> risco
Claritromicina	Níveis Clar □ 57% Dose: Ajustar se IR	Níveis Clar □ 53% Dose: S/ alteração	Níveis: AUC Clarit □ 77% Dose: Ajustar se IR
Rifabutina	Sem dados Dose: □ Rifab a 150 mg QOD	Níveis: IDV □ 32%; Rifab □ 2X Dose: □ Rifab a 150 mg id ou 300 mg 3X/S; IDV 1000 mg 3id;	Níveis: Rifab □ AUC 3X Dose: □ Rifab 150mg dias alternados ou 3 X / semana LPV s/alteração
Rifampicina	Níveis: sem dados Contraindicada	Níveis: IDV □ 89% Contraindicada	Níveis: LPV □ 75% Contraindicada
Contraceptivos orais	Níveis: Etinilestradiol □ Utilizar método alternativo ou adicional	Níveis: Noretindrona □ 26%; Etinilestradiol □ 24% S/ ajuste	Níveis: Etinilestradiol : □ 42% Utilizar método alternativo ou adicional
Atorvastatina	□ grande da Atorv. Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade	Potencial □ da Atorv. Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade	□ AUC Atorv 5,88x. Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade
Pravastatina	□ grande da Prav (AUC □ 88% até 5X). Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade	Sem dados	□ AUC Prav 33% x. Sem ajuste da dose
Simvastatina Lovastatina	Níveis: Possibilidade de □ grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação	Níveis: Possibilidade de □ grandes dos níveis das estatinas. Evitar assoc	Níveis: Possibilidade de □ grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Sem dados, pode □ muito DRV. Evitar uso concomitante	Carbamz □ muito IDV. Considerar fármaco alternativo	Sem dados, pode □ muito LPV. Monitorizar níveis séricos dos anticonvulsivantes
Metadona	Sem dados Pode requerer aumento da dose	Sem alts da metadona	Metadona □ 53% Pode requerer aumento da dose
Sildenafil	□ grande dos níveis do sildenafil; começar com 25 mg cada 48h e vigiar	□ AUC do sildenafil 3X; começar com 25 mg cada 48h e vigiar	□ AUC do sildenafil 11X (c/RTV); começar com 25 mg cada 48h e vigiar
Tadalafil	Sem dados mas □ grande da AUC e semi-vida do Tad. Não exceder 10 mg em cada 72h.	Sem dados mas □ grande da AUC e semi-vida do Tad. Começar com 5 mg. Não exceder 10 mg em cada 72h.	□ AUC do talad 124% (c/RTV); Não exceder 10 mg em cada 72h.
Vardenafil	Sem dados mas pode □ AUC do Vard. Não exceder 2,5 mg em cada 24h, e com RTV- 72h.	□ AUC do Vard 16X. IDV □ 32%. Preferir Sild ou c/ RTV, mas não exceder 2,5 mg em cada 72h.	Sem dados mas pode □ AUC do Vard. Não exceder 2,5 mg em cada 72h.
Miscelânea	Paroxetina e sertralina: AUC □ 39 e 42% Omeprazole e ranitidina: s/ alts	Sumo de toranja □ níveis IDV de 26% Amlodipina □ AUC 90%, vigiar	Omeprazole e ranitidina: s/ alts

TABELA VI-1(cont). Interações medicamentosas entre os inibidores da protease e outros fármacos (interações que requerem ajuste da dose ou precauções na utilização)

	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)
Itraconazol	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade
Cetoconazol	s/ ajuste	Níveis: ceto □ 3X; Utilizar com cuidado; não ultrapassar 200 mg de Ketoc
Voriconazol	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade	Vori AUC □ 82% (c/ 400 mg RTV) e □ 39% (com 100 mg RTV). Co-administração não recomendada
Claritromicina	Sem dados	Níveis: Claritr- □ 77% Doses: s/alteração
Rifabutina	Níveis: NFV □ 32% (c/ nfv 750 mg 3id) s/ alts (c/ 1250 mg 2 id); Rifab □ 2X Dose: □ Rifab 150mg id ou 300 mg 3X/S NFV 1250 mg 3id	Níveis: Rifab □ 4X Dose: □ Rifab 150 mg dias alternados ou 300 mg 3X/S
Rifampicina	Níveis: NFV □ 82% Contraindicada	Níveis: RTV □ 35% Dose: sem dados Possível □ toxic hepática
Contraceptivos orais	Níveis: Noretindrona □ 18%; Etinilestradiol □ 47% Utilizar método alternativo ou adicional	Níveis: Etinilestradiol □ 40% Utilizar método alternativo ou adicional
Atorvastatina	Atorv □ 74%. Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade	AUC da Atorv □ 450% (c/ SQV/RTV). Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade
Pravastatina	Sem dados	Níveis: □ 50% c/ SQV/RTV Dose: ajuste da prava de acordo com resposta lipídica
Simvastatina Lovastatina	Níveis: Possibilidade de aumentos grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação	Níveis: Possibilidade de aumentos grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Desconhecido, pode diminuir muito NFV. Monitorizar níveis séricos de NFV ou utilizar anticonvulsivantes alternativos	Níveis de carbamaz □ . Utilizar com precaução Monitorizar níveis séricos dos anticonvulsivantes
Metadona	Pode diminuir metadona Pose requerer aumento da dose	Metadona □ 37% Pose requerer aumento da dose
Sildenafil	Sildenafil □ 2-11X; não exceder 25 mg em 48h; vigiar efeitos adversos	Sildenafil □ 11X; não exceder 25 mg em 48h; vigiar efeitos adversos
Tadalafil	□ grande da AUC e semi-vida do Tad. Começar com 5 mg e não exceder 10 mg em cada 72h.	□ AUC do Tad 124%. Começar com 5 mg e não exceder 10 mg em cada 72h.
Vardenafil	Sem dados mas pode □ AUC do Vard. Começar com 2,5 mg e não exceder 2,5 mg em cada 24h, e com RTV- 72h.	□ AUC do Vard 49X; RTV □ 20%. Começar com 2,5 mg e não exceder 2,5 mg em cada 72h; RTV- sem ajuste.
Miscelânea		Desipramina □ 145% - reduzir dose; Trazodona: AUC 2,4X (c/ RTV 200 mg 2id); utilizar dose mais baixa e vigiar Teofilina- □ 47% monitorizar níveis; Sildenafil □ 2x RTV 100 mg 2 id muito a exposição sistémica à fluticasona c/ possibilidade de efeitos sistémicos; não co-administrar

TABELA VI-1 (Cont). Interações medicamentosas entre os inibidores da protease e outros fármacos
(interações que requerem ajuste da dose ou precauções na utilização)

	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV)
Itraconazol	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade; dose não determinada: monitorização de níveis séricos de SQV e itra	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade; não exceder 200 mg id de itra
Cetoconazol	□ níveis do SQV 3x S/ alter dose	Sem dados. Utilizar com cuidado; não ultrapassar 200 mg de Ketoc
Voriconazol	Sem dados mas interação potencial, vigiar toxicidade	Vori AUC □39% (c/ 100 mg RTV 2id); sem dados com TPV. Co-administração não recomendada
Claritromicina	Níveis: Clar □ 45%; SQV □ 177% Dose: S/ alteração	Níveis: TPV □66%; Claritr-□19% Doses: s/alteração excepto se Insuf renal
Rifabutina	Níveis: SQV□ 40% Não recomendado, excepto se SQV/RTV Dose: 150 mg QOD ou 3X/semana	Níveis: AUC de Rifab □ 2,9X; metabolito □ 20,7X Dose: □ Rifab 150 mg dias alternados ou 300 mg 3X/S
Rifampicina	Níveis: SQV□ 84% Contraindicada	Sem dados. Não co-administrar
Contraceptivos orais	Níveis: Noretindrona □18%; Etinilestradiol □ 47% Utilizar método alternativo ou adicional	Níveis: Etinilestradiol □40% Utilizar método alternativo ou adicional
Atorvastatina	Atorv □450% (c/SQV/RTV). Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade	AUC da Atorv □ 9X% Começar com a dose mais baixa e vigiar toxicidade
Pravastatina	Níveis: □50% c/ SQV/RTV Dose: ajuste da prava de acordo com resposta lipídica	Sem dados
Simvastatina Lovastatina	Níveis: Possibilidade de aumentos grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação	Níveis: Possibilidade de aumentos grandes dos níveis das estatinas. Evitar associação
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Desconhecido, pode diminuir muito SQV. Monitorizar níveis séricos de SQV e dos anticonvulsivantes; considerar alternativas	Sem dados. Monitorizar níveis séricos dos anticonvulsivantes e do TPV. Considerar alternativas
Metadona	Metadona □ 20%(C/ SQV/RTV) Pose requerer aumento da dose da metadona	Sem dados Pose requerer aumento da dose
Sildenafil	Sildenafil □2X; começar com 25	Sem dados. Dose inicial do sildenafil não exceder 25 mg em 48h
Tadalafil	□ grande da AUC e semi-vida do Tad. Começar com 5 mg e não exceder 10 mg em cada 72h.	Sem dados. Começar com 10 mg e não exceder 10 mg em cada 72h.
Vardenafil	Sem dados mas pode □AUC do Vard. Começar com 2,5 mg e não exceder 2,5 mg em cada 24h, e com RTV- 72h.	Sem dados. Começar com 2,5 mg e não exceder 2,5 mg em cada 72h
Miscelânea	Sumo de toranja □ níveis SQV, Dexamet □ níveis SQV	Abacavir □ 35-44%; dose ideal não determinada AZT: □31-43% dose ideal não determinada Loperamida □51%; TPV Cmin □26% Antiácidos: TPV □30%; administrar TPV 2 h antes ou 1 H após Fluconazol: não utilizar doses > 200 mg Caps de TPV contém álcool(evitar metronidazole dissulfiran)

TABELA VI-2- Interações medicamentosas entre os inibidores da transcriptase inversa não análogos dos nucleosídeos e outros fármacos (interações que requerem ajuste da dose ou precauções na utilização)

	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)
Cetoconazol	Níveis: Ceto □ 63%; NVP □ 15-30% Dose: Não recomendado	Potencial diminuição do Cetoconazol
Rifampicina	Níveis: NVP □ 37% Não recomendado	Níveis: EFV □ 25% Significado clínico desconhecido
Rifabutina	Níveis: NVP □ 16% Rifabutina – sem ajuste	Níveis: EFV s/ alt.; Rifab □ 35% Dose: □ Rifabutina 450-600 mg id ou 600 mg 3x/S; EFV s/ alts
Claritromicina	Níveis: NVP □ 26% Clar □ 30% Dose: S/ alteração	Níveis: Clar □ 37% Recomenda-se alternativa
Contraceptivos orais	Etinilestradiol □ 20% Utilizar método alternativo ou adicional	Níveis: Noretindrona s/ dados Etinilestradiol □ 37% Utilizar método alternativo ou adicional
Simvastatina Lovastatina	Sem dados	Sem dados
Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina	Desconhecido Utilizar com precaução Monitorizar níveis séricos dos anticonvulsivantes	Desconhecido Utilizar com precaução Monitorizar níveis séricos dos anticonvulsivantes
Metadona	Níveis: NVP s/ alteração Metadona □ significativamente Titular efeito da metadona	Metadona □ 52%; Titular efeito da metadona Pose requerer aumento da dose
Miscelânea		Monitorizar varfarina quando em associação

TABELA VI-3. Interações medicamentosas entre os inibidores da transcriptase inversa análogos dos nucleosídeos e outros fármacos (interações que requerem ajuste da dose ou precauções na utilização)

	Zidovudina (AZT)	Estavudina (d4T)	Didanosina (ddI)	Tenofovir
Metadona		Níveis: d4T □ 27% Metadona s/ alteração. Sem ajuste da dose	Níveis: ddI □ 41% Metadona s/ alteração Ponderar aumento do ddI	
Cidofovir Ganciclovir Valganciclovir				Compete na secreção tubular activa Pode aumentara os níveis de Cido, Ganc, Valganc e tenofovir; monitorizar toxicidades
Miscelânea	A ribavirina inibe a fosforilação do AZT. Evitar se possível a associação			ddI □ 44%

Quadro VII. Fármacos com toxicidades sobrepostas

Supressão medular	Neuropatia periférica	Pancreatite	Nefrotoxicidade	Hepato toxicidade	Exantema	Diarreia	Ocular
Anfotericina B	Didanosina	Cotrimoxazol	Aciclovir	Azitromicina	Abacavir	Atovaquona	Cidofovir
Cidofovir	Isoniazida	Didanosina	Adefovir	Claritromicina	Amprenavir	Clindamicina	Didanosina
Cotrimoxazol	Linezolid	3TC (crianças)	Aminoglicosídeos	Efavirenze	Atazanavir	Darunavir	Etambutol
Quimioterapia	Estavudina	Pentamidina	Anfotericina B	Fluconazol	Atovaquona	Fosamprenavir	Linezolid
Dapsona	Zalcitabina	Ritonavir	Cidofovir	Isoniazida	Cotrimoxazol	Lopinavir/r	Rifabutina
Flucitosina	Zidovudina	Estavudina	Foscarnet	Itraconazol	Dapsona	Nelfinavir	Voriconazol
Ganciclovir		Zalcitabina	Indinavir	Cetoconazol	Darunavir	Ritonavir	
Hidroxi-Ureia			Pentamidina	Nevirapina	Efavirenze	Tipranavir	
Interferão α			Tenofovir	ITRAN	Fosamprenavir		
Linezolid				Inibidores da Protease	Nevirapina		
Peginterferão α				(espec TPV)	Sulfadiazina		
Primaquina				Rifampicina	Tipranavir		
Pirimetamina				Rifabutina	voriconazol		
Ribavirina				Voriconazol			
Rifabutina							
Sulfadiazina							
Trimetrexate							
Valganciclovir							
Zidovudina							

Normas para alteração de terapêutica anti-retrovírica por suspeita de falência

1. Definição de falência virológica: Viremia plasmática > 50 cp/ml (em duas determinações sucessivas) 6 meses após início ou modificação da TARV.
2. Em caso de falência: Se viremia < 500 - 1.000 cp/ml → verificar e melhorar a adesão; verificar interações medicamentosas; ponderar mudança de ITINAN para IP/r. Se viremia > 1.000 cp/ml → Efectuar teste de resistência genotípico: sem resistências, verificar adesão; verificar interações medicamentosas; ponderar pedir TDM; com resistências, alterar esquema terapêutico, tendo em atenção a história de medicação anti-retrovírica prévia, recomenda-se avaliação em reunião multidisciplinar de decisão terapêutica
3. Recomendações gerais no caso de resistências: utilizar 2 ou, preferencialmente, 3 fármacos activos no novo esquema terapêutico (incluindo fármacos activos de classes terapêuticas anteriormente utilizadas); como regra não alterar ou adicionar apenas um só fármaco a um esquema em falência, excepto quando existe imunossupressão muito avançada e/ou em doentes com elevado risco de deterioração clínica nos quais o objectivo prioritário é impedir/atrasar a deterioração imunológica; não interromper a terapêutica excepto por toxicidade.
4. É necessário distinguir entre a mudança por intolerância ou incapacidade de aderir a um esquema terapêutico vs. falência terapêutica. Na primeira hipótese pode-se mudar apenas um dos fármacos.
5. A decisão de modificar a terapêutica e a escolha de um novo esquema requer que o clínico tenha muita experiência no tratamento de doentes com infecção VIH. Os médicos que são menos experientes neste campo são fortemente encorajados a encaminhar os seus doentes para clínicos experientes ou consultar quem tenha experiência.

Profilaxia pós exposição (PPE)

A recomendação para profilaxia pós-exposição deverá basear-se na avaliação da natureza da exposição e da quantidade de sangue envolvida. Outros aspectos importantes a considerar são a gravidez nas profissionais de saúde e a exposição a vírus com resistências aos anti-retrovíricos. Nos locais de prestação de cuidados de saúde deverá existir em funcionamento um sistema que inclua protocolos escritos para notificação imediata e que permita uma rápida avaliação, aconselhamento, tratamento e seguimento dos trabalhadores expostos e eventual consulta com médicos especialistas no tratamento da infecção VIH.

Nos locais de prestação de cuidados de saúde em que exista risco de contacto com doentes ou produtos biológicos de doentes com infecção VIH, deverá haver acesso permanente (incluindo noites e fins de semana) a clínicos que possam providenciar PPE. Do mesmo modo os fármacos utilizados na PPE deverão estar disponíveis para administração atempada (no próprio local de trabalho ou através de ligações a outros serviços). Os trabalhadores da saúde devem ser instruídos no sentido de notificarem imediatamente a exposição à infecção VIH. Deverão ainda estar familiarizados com os fundamentos e procedimentos da PPE.

Notificação da exposição

O acidente deverá ficar registado no ficheiro clínico do trabalhador exposto. Aspectos importantes a registar são os seguintes:

Data e hora da exposição

Pormenores do procedimento que levou à exposição: onde e como ocorreu a exposição; relacionada ou não com objecto afiado; tipo de objecto envolvido e como e quando o acidente aconteceu.

Pormenores da exposição: tipo e quantidade de fluido e severidade da exposição (Ex: exposição percutânea: profundidade da ferida, se houve injeção de fluido; numa exposição cutânea ou mucosa: estimativa do volume de sangue, duração do contacto e estado da pele)

Pormenores acerca da fonte de exposição (se a fonte contém VIH ou outros agentes transmissíveis pelo sangue) e se VIH positivo: estágio da doença, história de terapêutica anti-retrovírica, carga vírica. Recomenda-se a utilização de testes rápidos para o rastreio da infecção VIH na fonte

Pormenores acerca do aconselhamento, decisão de PPE e seguimento.

Risco médio após picada infectante - 0,3% (intervalo de confiança a 95%: 0,2-0,5%).

Risco após exposição mucosa: 0,09% (0,006-0,5%).

Exposição da pele: risco não quantificado mas inferior à exposição mucosa.

Exposições de maior risco:

- Ferida profunda
- Sangue visível no objecto que provocou o acidente
- Material utilizado em veia/artéria do doente
- Doente em fase terminal da doença (=carga vírica muito elevada e/ou vírus indutores de sincícios)

Dos 52 profissionais de saúde com infecção VIH ocupacional documentada:

- 47 tiveram exposição a sangue infectado
- 1 a fluido biológico visivelmente contaminado com sangue
- 1 a fluido não especificado
- 3 tiveram exposição laboratorial a concentrado de vírus.

As vias de exposição nestes profissionais foram as seguintes: percutânea-45; mucocutânea-5; percutânea+ mucocutânea-1; desconhecida-1.

A síndrome vírica aguda ocorreu em 81% dos profissionais com infecção ocupacional, em média 26 dias após a exposição. O tempo médio estimado até à seroconversão foi de 46 dias. Registaram-se 3 seroconversões tardias (> 6 meses) 2 delas em indivíduos com co-infecção simultânea pelo VHC; todos seroconverteram até aos 12 meses.

A eficácia estimada da profilaxia (avaliação retrospectiva caso/controlo) foi de 81% (IC 95%: 43-94%). A Eficácia da profilaxia da transmissão vertical da infecção VIH (ACTG 076): 67% (apenas 9-17% é explicada pela redução da carga vírica).

Situações em que a profilaxia pós-exposição é recomendada

	Tipo de exposição	Estado da fonte
Sangue	Penetração SC ou IM com agulha EV ou IM ou outro dispositivo intravascular	VIH+ ou VIH desconhecido mas com presença de factores de risco para infecção VIH
	Lesão percutânea com instrumento cortante (lanceta), agulhas IM ou SC, agulhas de sutura	VIH+
	Contacto >15mn de mucosa ou pele não intacta	

Outros fluidos potencialmente infectantes: Sêmen, secreções vaginais; LCR, líquidos sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e amniótico, tecidos.

A integridade da pele considera-se comprometida sempre que haja pele gretada, dermatite, abrasão ou ferida aberta.

Em condições normais o contacto com pele íntegra não constitui risco para transmissão da infecção VIH. Contudo se a exposição for a sangue e as circunstâncias sugerirem um grande volume (área extensa de pele exposta ou contacto prolongado) o risco de transmissão da infecção VIH deverá ser considerado.

Esquema de PPE: TDF/FTC/AZT (Esta proposta de PPE, destina-se, prioritariamente à toma imediata do profissional vítima de acidente, quando julgado necessário pela avaliação inicial. No entanto, logo nesta avaliação ou na subsequente, o esquema terapêutico poderá/deverá ser modificado em função da gravidade da exposição, da tolerância do profissional e eventual existência de co-morbilidades e obviamente também pela existência de resistências na fonte).

Duração: 4 Semanas

Tempo de início: quanto mais cedo melhor, idealmente até às 4 horas, nunca depois das 48H

Vigilância do profissional após exposição ocupacional

O médico deverá efectuar, nos profissionais a quem foi prescrito PPE, um seguimento atento e frequente das toxicidades induzidas pela medicação.

Devido à complexidade da medicação e interações potenciais este seguimento deverá ser efectuado por especialista experimentado na área da infecção VIH/SIDA, mantendo a ligação ao Serviço de Saúde Ocupacional.

A serologia deverá ser repetida às 6 semanas, 3 e 6 seis meses, mesmo quando a PPE tiver sido recusada.

O profissional deverá ser avaliado semanalmente, durante o primeiro mês, para aferir a adesão, efeitos adversos da medicação, sintomas físicos e estado emocional.

Tabela: Recomendação de seguimento após início de PPE

	Consulta	Hemograma e leucograma	Enzimas hepáticas	Acs anti VIH	Acs anti VHB	Acs anti VHC
Basal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Semana 1	Sim					
Semana 2	Sim	Sim	Sim			
Semana 3	Sim					
Semana 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Semana 12				Sim	Sim	Sim
Semana 24				Sim	Sim	Sim
Semana 48*				Sim		Sim

* Quando exposição a fonte com co-infecção VIH e VHC

Exposições não ocupacionais onde a profilaxia pós-exposição é recomendada

	Tipo de exposição	Estado da fonte
Secreções genitais	Sexo anal ou vaginal	VIH+ ou VIH desconhecido mas com presença de factores de risco para infecção VIH
	Sexo oral receptivo com ejaculação	VIH+
Utilizador de drogas EV	Partilha de seringas, agulhas ou “parafernália”	VIH+

PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO PERINATAL DA INFECÇÃO VIH

Critérios para iniciar terapêutica na mulher grávida: os mesmos que na mulher não grávida.

Objectivo do tratamento na grávida: Supressão vírica completa no 3º trimestre e, especialmente, na altura do parto.

Efectuar sempre teste de resistência genotípico antes do início da terapêutica anti-retrovírica (TAR).

Cenários

1. Mulher que engravida e que já está a fazer TAR: manter TAR, mudar se houver fármacos teratogénicos no esquema terapêutico.

2. Mulher sem TAR que engravida mas que tem critérios para iniciar TAR: tempo ideal de início da TAR no início do 2º trimestre.

3. Mulher sem tratamento prévio que engravida e que não tem critérios para iniciar TAR: início da TAR na semana 28 (o mais tardar às 12 semanas antes do parto); iniciar mais precocemente se viremia muito elevada ou risco de prematuridade.

4. Mulher cujo seguimento se inicia após as 28 semanas de gravidez: iniciar TAR imediatamente

Esquema terapêutico durante a gravidez

O mesmo que na não grávida com as seguintes particularidades

Evitar TDF e EFV

ABC e NVP não devem ser iniciadas na grávida, mas podem ser continuadas se a grávida já estava a fazer estes fármacos

Nos IP preferir LPV/r ou SQV/r

Sempre que possível o AZT deve fazer parte do esquema

Fármacos contra-indicados durante a gravidez: efavirenz, DDI+D4T, TDF, combinações triplas de ITRAN.

Durante o trabalho de parto: AZT 2 mg/Kg IV durante 1 hora, seguido de 1 mg/kg IV até à nascença da criança (benefício incerto se viremia < 40-50cp/ml).

Cesariana: indicada excepto se viremia <40-50 cp/ml à semana 34-36

No pós parto: Efectuar profilaxia pós exposição à criança até às 6 semanas de vida.

Utilização de anti-retrovíricos na gravidez

Fármaco	Categoria FDA	Passagem placentar (RN/mãe)	Carcinogénese	Teratogénese (Roedores)
Análogos dos nucleósidos				
ABC	C	Sim (ratos)	Positivo	Positivo
DDI	B	Sim (humanos-0,5)	Negativo	Negativo
FTC	B	?	Estudos incompletos	Negativo
D4T	C	Sim (0,76)	Positivo	Negativo
3TC	C	Sim (1,0)	Negativo	Negativo
TDF	B	Sim	Positivo	Negativo
DDC	C	Sim (0,3-0,5)	Positivo	Positivo
AZT	C	Sim (0,85)	Positivo	Positivo
Não análogos dos nucleósidos				
NVP	C	Sim (1,0)	Estudos incompletos	Negativo
EFV	C	Sim (1,0)	Estudos incompletos	Anencefalia, anoftalmia, microftalmia
Inibidores da protease				
APV	C	?	Positivo	Negativo
ATZ	B	?	Positivo	Negativo
DRV	B	?	Estudos incompletos	Negativo
FAPV	C	?	Positivo	Negativo
IDV	C	Mínimo	Positivo	Negativo
LPV/rtv	C	?	Positivo	Negativo
NFV	B	Mínimo	Positivo	Negativo
RTV	B	Mínimo	Positivo	Negativo
SQV	B	Mínimo	Negativo	Negativo
TPV	C	?	Estudos incompletos	Negativo
Inibidores da Fusão				
T20	B	?	Não realizados	Negativo

Categorias FDA na gravidez:

A- Estudos adequados e bem controlados em grávidas não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez (e sem evidência de risco nos trimestres restantes)

- B- Estudos animais não evidenciaram risco para o feto mas não existem estudos adequados e bem controlados na grávida
- C- A segurança na gravidez humana não foi determinada, os estudos animais são positivos ou não foram efectuados. O fármaco não deverá ser utilizado excepto se o benefício potencial ultrapassa o risco potencial para o feto.
- D- Evidência positiva de risco fetal humano, baseado em efeitos adversos de estudos de investigação ou pós comercialização mas os benefícios potenciais da sua utilização em mulheres grávidas poderá ser aceitável, apesar dos riscos potenciais.
- X- Estudos animais ou relatos de reacções adversas indicam que o risco associado à sua utilização durante a gravidez ultrapassam largamente qualquer possível benefício.

Endereços úteis para consulta de “*guidelines*”:

www.sida.pt (Normas portuguesas)

www.aidsinfo.nih.gov (Normas dos EUA)

www.eacs.eu (Normas europeias)

SARCOMA DE KAPOSI

Introdução

O Sarcoma e Kaposi (SK) é um tumor vascular de baixo grau, associado à infecção pelo vírus herpes humano de tipo 8 (HHV-8). Existem quatro formas de apresentação do SK, que se distinguem do ponto de vista epidemiológico, clínico evolutivo e de prognóstico: 1- clássica ou do idoso (atingimento apenas cutâneo, evolução indolente, afectando sobretudo homens com mais de 60 anos de idade, de origem mediterrânica ou judia); 2- endémico ou africano (encontrado sobretudo em África a sul do Sara, não associado a imunodeficiência mas mais agressivo do que o anterior); 3- associado a transplantes de órgãos (sobretudo de órgãos sólidos); 4- associado à SIDA ou epidémico (antes da terapêutica anti-retrovírica de elevada eficácia – “HAART” – a prevalência do SK nos doentes com SIDA era 20.000 vezes superior à da população geral). Na patogenia do SK associado ao VIH, parece implicada uma super-produção de citocinas responsáveis pela regulação da angiogénese e linfangiogénese. É uma das doenças neoplásicas definidoras de SIDA e, neste contexto, a sua prevalência tem vindo a diminuir nos últimos anos, após o início da utilização da “HAART”. Nos doentes sob terapêutica anti-retrovírica (TARV), as suas formas de apresentação são menos agressivas, sendo também menores a morbidade e a mortalidade. Atinge preferencialmente homossexuais masculinos (10 a 20 vezes mais, comparativamente à população de infectados VIH em geral) sendo raro no sexo feminino (na mulher, é quatro vezes mais frequente nas parceiras de bissexuais). Nos indivíduos infectados pelo HHV-8, o risco de desenvolverem SK está relacionado com a infecção VIH, com contagens de linfócitos T4 reduzidas ou viremias VIH elevadas.

O SK é um tumor multicêntrico, representado por múltiplos nódulos vasculares (purpúricos ou violáceos escuros), que podem surgir na pele, mucosas ou vísceras (tracto digestivo e respiratório, sobretudo). A sua evolução poderá ser indolente com atingimento discreto da pele e/ou gânglios linfáticos; no entanto, formas evolutivas mais agressivas e com envolvimento cutâneo/visceral extenso, estão descritas nos infectados pelos VIH. As lesões cutâneas, habitualmente não dolorosas nem pruriginosas, afectam frequentemente a face (nariz), os membros inferiores e os genitais; podem confluír e fazer-se acompanhar de linfedema marginal ou ulceração, ocasionando problemas estéticos graves (nas localizações à face) ou tornando-se incapacitantes se localizadas sobre articulações ou nas regiões plantares. Na mucosa oral, as lesões tumorais atingem sobretudo o palato e as gengivas, e o seu crescimento exofítico pode impossibilitar a mastigação. O envolvimento pleuro-pulmonar agrava particularmente o prognóstico destes doentes.

Contrariamente ao que se verifica com algumas das infecções oportunistas da SIDA, o aparecimento do SK não mostra relação evidente com o grau de imunodepressão do hospedeiro.

Diagnóstico

O diagnóstico de certeza é histológico (a partir de peças de biopsia), muito embora o aspecto macroscópico e a localização das lesões possam ser muito sugestivos.

Em termos clínicos, as lesões cutâneas e da mucosa oral poder-se-ão confundir com outras entidades nosológicas como: nevus, angiomatose bacilar, angiomas, micobacteriose cutânea, granulomas piogénicos ou infiltração cutânea linfomatosa.

Tratamento

Os objectivos do tratamento podem ser apenas paliativos e estéticos ou então preventivos da progressão do tumor e terapêuticos do compromisso de órgão. A “HAART” é um importante componente do tratamento do SK e deverá ser administrada sempre que possível, de forma a suprimir a replicação vírica (do VIH).

Lesões cutâneas ou da mucosa oral, localizadas ou pouco numerosas (< 25)

→ Radioterapia local (400 rads/semana, durante 6 semanas); cirurgia laser; crioterapia; Alitetroína em gel para aplicação tópica; quimioterapia intralesional (ex: Vimblastina, em soluto a 0,2 – 0,3 mg/ml, injectar 0,1 ml/0,5 cm² de lesão e repetir cada 3 a 4 semanas, se necessário); interferão α intralesional (1 milhão U); Gonadotrofina coriônica humana – 2000 U intralesional; Terapêutica anti-retrovírica HAART (por si só, os esquemas anti-retrovíricos altamente eficazes permitem controlar grande parte dos SK que se apresentam com lesões localizadas, pequenas ou pouco numerosas).

Lesões cutâneas muito numerosas (>25) e/ou extensas ou doença sistémica

→ Quimioterapia sistémica (monoterapia ou esquemas de associação de fármacos). Ex:

1. *doxorubicina* (clássica ou liposómica)- 20 mg / M², iv, cada 2 a 3 semanas;
2. *daunorubicina liposómica* - 40 mg/M², iv, cada 2 a 3 semanas;
3. ABV: *bleomicina* (10 mg / M², iv) + *vincristina* (2 mg, iv) \pm *adriamicina* (10-20 mg / M², iv), cada 15 dias;
4. *paclitaxel (Taxol)*: 100 mg/M², iv, cada 2 semanas;
5. *vincristina* (2 mg, iv) alternando com *vimblastina* (0,1 mg/Kg, iv), semanalmente;
6. *interferão α* - 18 a 36 milhões de U /dia, via sc ou im, durante 10 a 12 semanas; passar depois a 18 milhões de U/dia, 3 xs/semana;

As antraciclinas (doxorubicina e daunorubicina) liposómicas são hoje a terapêutica de primeira linha nesta situação; comparativamente à quimioterapia convencional de associação, aliam uma melhor eficácia a uma menor toxicidade.

O Foscarnet e o Ganciclovir parecem ter alguma utilidade no tratamento do SK, provavelmente pela sua actividade anti-HHV-8.

No SK de localização pulmonar, para além de esquemas mais agressivos de quimioterapia, parece ter algum interesse a radioterapia.

Ter em atenção o risco sério de agravamento da imunodepressão de base (induzida pelo VIH) e o aumento da incidência de infecções oportunistas, nos doentes submetidos a esquemas agressivos de citostáticos. Não esquecer também o risco de síndrome de reconstituição imunitária, nos doentes com SK que iniciam TARV (assiste-se a um agravamento do SK, com aparecimento de adenomegalias, aumento do número e das dimensões das lesões cutâneas, aumento do edema peri-lesional).

Nas formas sistémicas de SK, a quimioterapia tem interesse sobretudo paliativo, uma vez que a sobrevida dos doentes não é grandemente modificada.

Observação – Têm melhor prognóstico (com maior probabilidade de resposta à terapêutica) os doentes com: mais elevada contagem de linfócitos CD4 (sobretudo se > 150 / mm³), lesões confinadas à pele ou gânglios linfáticos e ausência de “sintomas B” (febre, hiperssudação nocturna, diarreia, < 10% de perda involuntária de peso).

Tal como para outras doenças neoplásicas, também para o SK associado à SIDA se pode fazer um estadiamento que permita distinguir as situações de bom ou mau prognóstico. Para esse fim, são utilizadas as iniciais T (de “tumor”), I (de “imunidade”) e S (de “doença sistémica”). Assim, poderemos ter:

- a)- T0 = lesões confinadas à pele e/ou gânglios linfáticos e/ou mucosa oral (palato, não nodulares, mínimas) versus T1 = lesões ulceradas ou com edema associado ou SK gastrointestinal ou SK extenso da mucosa oral ou SK de outras vísceras exceptuando gânglios linfáticos;
- b)- I0 = linfócitos T CD4 (+) > 200/mm³ versus I1 = linf. T CD4 (+) < 200/mm³;
- c)- S0 = sem sintomas “B”, sem história de infecções oportunistas (IO) ou candidose oral, com índice de Karnofsky > 70 versus S1 = história prévia de IO ou candidose oral, presença de sintomas “B”, índice de Karnofsky < 70.

INFECÇÕES FÚNGICAS

CANDIDOSE

Agente etiológico: *Candida spp.*

É um fungo dimórfico, podendo apresentar-se sob a forma de pseudohifas ou micelas, sendo esta a sua forma predominante. Em laboratório não requer técnicas especiais de cultura, crescendo rapidamente (1 a 3 dias) em meio Sabouraud mantido a 37°C.

Das mais de uma centena de espécies identificadas, apenas 10 foram consideradas patogênicas para o Homem: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kafyr*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. norvegensis* e *C. glabrata* (anteriormente *Torulopsis glabrata*). A *C. albicans* é a espécie etiológica mais comum de candidoses das mucosas e responsável por cerca de metade dos casos de candidemias em doentes internados.

Epidemiologia e Patogénese

Foi isolada do solo, animais, objectos contaminados e do meio hospitalar. No Homem pode existir como comensal da pele, tubo digestivo ou do aparelho genital feminino. A maioria das candidoses têm origem na flora endógena do hospedeiro, sendo factores predisponentes e favorecedores de candidemia: (1) - antibioterapia sistémica, de amplo espectro e por tempo prolongado; (2) - cateterizações venosas e vesicais prolongadas; (3) - alimentação parentérica prolongada; (4) - gravidez e contraceptivos orais (aumento dos níveis de estrogénios); (5) - toxicoddependência de drogas injectáveis; (6) - Diabetes mellitus; (7) - imunossupressão resultante de corticoterapia em altas doses, de terapia com citostáticos, da infecção VIH ou de hemopatias malignas; (8) - queimaduras em 3º Grau.

Candidoses superficiais podem surgir em pele macerada, superfícies humedecidas, sulcos infra mamários, zonas interdigitopalmares, entre outras localizações. Uma vez ocorrida perda da integridade da pele/mucosa (perfuração do tubo digestivo por traumatismo, cirurgia, úlcera péptica, lesões da mucosa por agentes citostáticos, ...) estes fungos podem passar de colonizadores a agentes invasivos dos tecidos mais profundos.

A transmissão entre humanos ocorre por contaminação por secreções sendo a via oral a principal porta de entrada.

Diagnóstico

1- Clínico: o aspecto macroscópico das lesões - placas eritematosas cobertas de exsudado branco, tipo “leite coalhado” nas candidoses orofaríngea e esofágica (esta última visualizada por endoscopia), zonas eritematosas interdigitais, paroníquia, balanite, alopecia, ..., podem sugerir o diagnóstico nas formas cutâneas. A leucorreia espessa (semelhante a “iogurte”) acompanhada de intenso prurido local são sugestivos de candidose vulvovaginal. Na disseminação sistémica, apenas o laboratório permitirá estabelecer o diagnóstico.

2- Laboratorial: Candidose superficial – demonstração do fungo no produto biológico, confirmada por cultura, obtido a partir de zaragoas da mucosa oral e vaginal e raspados de pele e unhas. A cultura de produtos como exsudados cutâneos, urina (nomeadamente em doente algaliado), expectoração, drenos abdominais, aspirados endotraqueais ou corrimento vaginal não são valorizáveis isoladamente, pela provável contaminação pela flora endógena. Candidose profunda – biópsia visceral ou cultura de produtos biológicos habitualmente estéreis como LCR, sangue, líquido articular, aspirações guiadas por TAC ou líquido de derrame pleural e peritoneal; hemoculturas são, nomeadamente, úteis no diagnóstico de endocardite e candidemia induzida por cateterização.

Testes de diagnóstico rápido a partir da pesquisa de antígenos de *Candida* em fluidos orgânicos estão também disponíveis em alguns laboratórios, mas há quem questione a sua sensibilidade e/ou especificidade. SERION ELISA *antigen Candida* é um ensaio imunoenzimático qualitativo e quantitativo para detecção do antígeno de *Candida* no soro, para diagnóstico de fungemia, com

80% de sensibilidade e 93,4% de especificidade (resultados de um estudo interno comparativo entre o ensaio SERION ELISA e um ELISA disponível no mercado, baseado em 63 amostras de soro de indivíduos adultos). Foi possível documentar reactividade cruzada deste teste com algumas espécies de *Candida* (*C. Guilliermondii*, *C. Glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*).

Tratamento

Candidose	1ª Linha	Alternativo
Vulvovaginal ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Clotrimazol creme 10mg/g ou comp vag 100mg id, 7-14 dias <i>ou</i> • Miconazol creme 20mg/g id, 14 dias <i>ou</i> 2id, 7 dias <i>ou</i> • Tioconazol pomada 65mg/g id, 3 dias <i>ou</i> comp vag 100mg id, 3 a 14 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Nistatina em formulação vaginal (óvulo e pomada) 200000U/dia, 14 a 28 dias
Orofáringe Doente VIH ²	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 100mg po id, 7 a 14 dias <i>ou</i> • Nistatina 500000 UI (4-6ml) susp. oral po 4id, 7 a 14 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol 200mg po (jejum) id, 2 semanas • Anfotericina B susp 1-5ml id po ou 0,3mg/Kg/dia iv, 2 semanas • Posaconazol 200mg (1ª toma) → 100mg po id, 13 dias
Esofágica Doente VIH ³	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400mg po id, 14 a 21 dias <i>ou</i> • Itraconazol 200mg po (jejum) id, 14 a 21 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Caspofungina 70mg (1ª toma) seguida de 50mg id iv, 2 semanas • Anfotericina B 0,3-0,7mg/Kg/dia iv, 2 semanas • Voriconazol 200mg po 2id <i>ou</i> 6mg/Kg iv 12/12h → 4mg/Kg iv 12/12h, 14 a 21 dias • Posaconazol 200mg (1ª toma) → 100mg po id, 13 dias
Endocardite ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B 0,5-1mg/Kg/dia iv, 6 a 10 semanas (pós-cirúrgico) + 5-Flucitosina 100-150 mg/Kg/dia, 4 tomas po (ajustada à função renal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Caspofungina 50-70 mg/dia iv
Focalização Pulmonar/Endoftalmite ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B 0,5-1mg/Kg/dia iv, 28 dias <i>ou</i> • Fluconazol 400-800mg iv id, 28 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol 200mg iv 2id, 28 dias (ex: por <i>C. Krusei</i>)
Candidémia	1ª Linha	Alternativo
Doente não neutropénico ⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 400mg iv id, 7 dias → Fluconazol 400mg po id, até 15 dias após última hemocultura + 	<ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B 0,5mg/Kg/dia iv, 10 dias <i>ou</i> • Caspofungina 70mg (1ª toma) → 50mg iv id, 10 dias
Doente neutropénico ⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B 0,7-1,0mg/Kg/dia iv (fase inicial) 	<ul style="list-style-type: none"> • Caspofungina 70mg (1ª toma) → 50mg iv id, 10 dias

1 - Na candidose genital masculina, poderá recorrer-se a qualquer uma das formulações em creme referidas anteriormente, para aplicação tópica (prepúcio e glande) 2 vezes/dia, durante 7 dias.

2 - Factores de risco: CD4 < 250 céls/mm³, antibioterapia ou corticoterapia prolongadas.

3 - Recomenda-se a realização de EDA para exclusão de diagnósticos diferenciais.

4 - Exige substituição valvular para evitar recidiva e posterior profilaxia com Fluconazol

5 - A presença de abscesso pode exigir vitrectomia da “pars plana” diagnóstica e terapêutica.

6 - Recomenda-se a substituição de cateter e investigação de outras focalizações (ex: endoftalmite) nos 3 a 6 meses subsequentes; a Anfotericina B Lipossómica ou formulada em complexo lipídico são mais seguros que a clássica, nomeadamente no que diz respeito à toxicidade renal, permitindo administrações mais prolongadas, nas doses de 3-5mg e 5mg/Kg/dia, respectivamente.

Nota: Nos últimos anos foram identificadas resistências de diversas espécies de *Candida* aos antifúngicos disponíveis; sabe-se hoje que as *C. krusei*, *C. norvegensis* e a *C. glabrata* são uniformemente resistentes ao fluconazol e que tanto a *C. lusitanae* como a *C. guilliermondii* não respondem à terapêutica com Anfotericina B, sendo necessário nestes casos recorrer a Caspofungina.

HISTOPLASMOSE

São micoses profundas tradicionalmente pouco frequentes. O género *Histoplasma* pertence à classe Deuteromicetes e inclui duas espécies de reconhecida importância para o Homem: o *Histoplasma capsulatum* (ou de “pequenas formas”) agente da histoplasmose americana, e o *Histoplasma duboisii* (ou de “grandes formas”) agente da histoplasmose africana

Microbiologia - ambos são fungos não capsulados, dimórficos, assumindo as duas formas apenas “in vitro”, em meios de cultura especiais: 1- a forma micelar, indistinguível nas duas espécies; 2- a forma leveduriforme. Esta última é a única forma existente “in vivo” e permite a distinção das espécies pelo tamanho e tipo de gemulação

Epidemiologia - A histoplasmose americana (HAM) é uma micose com larga distribuição mundial. É considerada endémica na região central da América do Norte (é a micose endémica de maior prevalência nos EUA) e em zonas tropicais. A histoplasmose africana (HAF) é endémica na África ocidental. A transmissão destas micoses faz-se, na HAM, por via inalatória, sendo na forma africana incompletamente conhecida (via transcutânea provável). Em ambas as micoses não foi provado existir contágio inter-humano. Actualmente revestem-se de alguma importância não só pela sua disseminação a áreas até agora indemnes (ocasionada pela movimentação frequente de massas populacionais), mas também e a partir da década de oitenta, pelo aumento dos casos de doença disseminada nos imunodeprimidos por infecção VIH. A histoplasmose extrapulmonar é considerada infecção oportunista definidora de SIDA. A sua incidência nos infectados VIH tem vindo a diminuir desde meados da década de noventa, quer pela maior eficácia da terapêutica anti-retrovírica disponível (início da “HAART”) quer pelo recurso à profilaxia primária (recomendada por alguns especialistas quando os linf. T4 são < 100 /mm³, em doentes residentes em área hiper-endémica de histoplasmose ou com profissões de risco para esta micose)

Formas Clínicas

I -Histoplasmose Americana

A) Primo-infecção - Em 90% dos casos é assintomática e auto-limitada. Nos 10% restantes surge sintomatologia respiratória aguda (atingimento pulmonar). O Rx Torax revela infiltração nodular única ou múltipla e adenopatias mediastínicas bilaterais. A evolução mais frequente é para a cura espontânea. As formas graves, mais frequentes na criança e nos imunodeprimidos) evoluem para a disseminação, provavelmente por via hematogénea, antes do aparecimento da resposta imunitária celular. De notar que existem formas de primo-infecção cutâneas.

B) Forma secundária ou de disseminação

Predispoem para a histoplasmose disseminada as seguintes situações: imunodepressão por infecção VIH, imunodeficiência primária, terapêutica imunossupressiva (corticoides, metotrexato, citostáticos, entre outros) e os extremos etários da vida (crianças e idosos). Sintomas mais frequentes: febre, fadiga e perda de peso. Atingimento geralmente multivisceral; por ex: ganglionar, digestivo, hepato-esplénico, pulmonar e medular ósseo

(citopenias). Mais raramente: ósteo-articular, mediastínico, renal, SNC e cardíaco (endocárdio, pericárdio). A evolução natural será para a morte em alguns meses.

Nos infectados VIH com < 150 linfócitos T4/ mm³, há mais frequentemente envolvimento pulmonar, medular ósseo, gastrointestinal e, por vezes também, SNC (ex: meningite linfocitária, abscessos fúngicos intraparenquimatosos cerebrais).

C) Forma terciária ou pulmonar crónica

Resulta da primo infecção ou de re-infecções. A radiografia torácica revelará nesta fase infiltrações múltiplas, cavitações, sem localização preferencial, com adenopatias mediastínicas.

II - Histoplasmose Africana

A) Formas localizadas - são as mais frequentes. O atingimento poderá ser cutâneo, ósseo, ganglionar ou raramente intestinal e pulmonar.

B) Formas disseminadas - podem traduzir-se por manifestações associadas nomeadamente cutâneo-ganglionares, cutâneo-ósseas, cutâneo-ósseo-ganglionares. De salientar a presença frequente de lesões cutâneas em ambas as formas e o aspecto variegado de que se poderão revestir, sendo a diversidade e o polimorfismo destas lesões que de alguma forma caracterizarão a doença.

Diagnóstico das histoplasmoses

O diagnóstico destes dois tipos de micoses assenta em elementos de ordem epidemiológica e clínica, associados à determinação do antígeno polissacarídico do *Histoplasma capsulatum* em vários fluidos orgânicos (urina, soro, LCR, lavado bronco-alveolar), ao estudo histopatológico de peças de biopsia cutânea ou outros tecidos (com demonstração da presença do fungo após coloração pela hematoxilina-eosina ou pela metenamina-prata ou ainda pelo ác. periódico Schiff) e isolamento do agente nas lesões e fluidos biológicos (ex: hemoculturas, mieloculturas, cultura de LCR)..

Existem testes serológicos para a detecção dos anticorpos anti-Histoplasma, recorrendo a métodos de Imunodifusão ou de Fixação do Complemento; estes testes são positivos em $\frac{2}{3}$ a $\frac{3}{4}$ dos casos de infecção disseminada. Nos gravemente imunodeprimidos podem acontecer resultados falsos-negativos.

Terapêutica

Em ambos os tipos de micoses baseia-se nos anti-fúngicos sistémicos: Anfotericina B, derivados do Imidazol e nos novos Triazóis (Itraconazol e Posaconazol; menos eficaz que os anteriores, o Fluconazol). A sua eficácia poderá depender do tipo de micose, da sua forma clínica de apresentação, e essencialmente, do estado imunitário do hospedeiro atingido. Os novos anti-fúngicos da classe das equinocandinas não estão indicados.

I - Histoplasmose Americana

A) Forma aguda geralmente não necessita de terapêutica. Exceptuam-se os casos de doença severa ou prolongada, em que se poderá optar por:

1-*Anfotericina B* clássica (Anf. B) Dose: 40 a 50 mg/d em perfusão e.v., por 2 a 3 semanas.

2-*Ketoconazol* (Ketoc.) Dose: 400 mg/d (toma única/dia), p o, por 3 ou mais meses.

B) Forma disseminada [No Imunocompetente]

1-*Anf.B* - 0.5-1mg/kg/d, via e.v., até um total de 3 a 4g, com duração média de tratamento de 3 meses.(se existirem previamente, alterações da função renal, preferir as formulações lipídicas da anfotericina B)

2- *Itraconazol* (Itrac.)- 50 a 100 mg/d, durante 3 a 4 meses.

3- *Ketoc.* - 400 mg/d (toma única diária), p. o., por 6 a 12 meses.

Nota: O Itraconazol não deverá ser usado nas formas meníngeas; o Posaconazol revelou-se muito eficaz em modelos experimentais e nalgumas terapêuticas “salvage”, onde tinham falhado outros anti-fúngicos

C) Forma terciária ou pulmonar crónica - (Terapêutica das formas cavitárias crónicas)

1-*Anf.B*-em doses padrão /dia ou tri-semanal, via ev, por 3 a 6 meses.

2-*Ketoc.*-400mg/d (toma única diária), p.o., por 6 a 12 meses.

3-*Itrac.*-100 a 150 mg (toma única diária) p. o., por 3 a 6 meses.

D) No Imunodeprimido - SIDA

Terapêutica da Histoplasmose disseminada – Fase aguda

Anf B – Fármaco de 1ª linha. Doses padrão - 0.5-1mg/kg/d, via ev, por 7d; seguido por 0.8mg/kg qd (ou 3x/semana), ev, numa dose total de 10-15 mg/kg.
ou

Anf. B Liposómica – 3 a 5 mg / Kg /dia, via ev, durante 14 dias.

Se após os primeiros 15 dias de terapêutica om Anfotericina B houver melhoria clínica e resolução dos marcadores de gravidade, poder-se-á substituir a Anf. B por **Itraconazol** nas seguintes doses: 300mg bid po x3d, depois 200mg bid po x12 semanas ou 400mg qd x12 semanas (resposta em 85-90% dos casos) e passar então a 200mg qd.

(O Itraconazol está contra-indicado nas meningites).

Terapêutica Supressiva/Profilaxia Secundária

Após tratamento da fase aguda de doença, iniciar terapêutica supressiva com **Itraconazol** (200mg/dia, po) ou **Fluconazol** (800 mg / dia, po) ou **Posaconazole** (600 a 800 mg / dia, po) ou ainda **Anfotericina B** (50 mg / semana ou 2 xs/ semana, via ev).

Nota: A terapêutica supressiva está recomendada para o infectado VIH. Deverá ser mantida até que o doente complete, pelo menos, 12 meses de terapêutica anti-fúngica e 6 meses de terapêutica anti-retrovírica de elevada eficácia (“HAART”); é ainda exigido que o doente mantenha linfócitos T4 > 150 / mm³, hemoculturas negativas e doseamento do antigénio do histoplasma < 4,1 unidades, no sangue e urina.

Relacionados com esta micose sistémica e em doentes com boa resposta imunológica à terapêutica anti-retrovírica, foram também descritos casos de Síndrome de

Reconstituição Imunitária, que se apresentaram sob as formas de pneumonite, uveíte, abscessos hepáticos, adenites e lesões cutâneas.

Profilaxia Primária: as “Guidelines” da USPHS/IDSA de 2002, recomendam considerar a sua utilização quando: os linf. T4 são $< 100 /\text{mm}^3$, em doentes residentes em área hiper-endêmica de histoplasmose ou com profissões de risco para esta micose. Fármaco de 1ª linha: Itraconazol (200 mg / dia).

II - Histoplasmose Africana

A terapêutica da HAF assenta nos anti-fúngicos sistémicos, em doses padrão, por períodos longos (nunca inferiores a 6 meses). Dada a história natural da doença, cursando com recidivas frequentes e disseminação das formas aparentemente localizadas, após o tratamento da fase aguda seguir-se-á a profilaxia, com duração da terapêutica entre 6 a 12 meses, com os mesmos agentes e doses.

No âmbito da SIDA, permanecem ainda desconhecidas as doses eficazes, bem como a duração da terapêutica.

CRIPTOCOCOSE

Classificação

- Reino: Fungos
- Phylum: Basidiomycota
- Subfilo: Basidiomycotina
- Orden: Sporidiales
- Familia: Sporidiobolaceae
- Genus: *Cryptococcus*
- Classe: Deuteromycetes

A criptococose é uma infecção sistémica causada por um fungo leveduriforme encapsulado, o *Cryptococcus neoformans*, pertencente à classe dos Deuteromycetes. Das dezanove espécies conhecidas, apenas o *Cryptococcus neoformans* é patogénico para o homem e animais. No contexto da infecção VIH a maior parte dos casos é causada por *Cryptococcus neoformans* variedade *grubii* (antigo serótipo A) enquanto a variedade *neoformans* é responsável pela proporção restante, especialmente na Europa. Uma pequena proporção de infecções está associada ao *Cryptococcus gatii* (antigas designações de *Cryptococcus serótipos B e C*). As dimensões da cápsula variam, com as condições do meio de crescimento e com a estirpe. Tem a capacidade de produzir melanina, que é importante para a sua identificação e um factor de virulência. O *Cryptococcus neoformans* é a única espécie que cresce bem a 37°C.

Epidemiologia

Este fungo tem ampla distribuição mundial, é um saprófita ambiental encontrado em amostras de solos. Os solos mais enriquecidos são aqueles que são frequentados por aves especialmente por pombos, galinhas e perus.

Provavelmente as aves desempenham apenas o papel de vector sendo o reservatório a vegetação e algumas árvores.

Pode ainda ser encontrado como comensal no cão. No Homem é mais frequentemente encontrado em situações de colonização endobrônquica em doentes com doença pulmonar crónica subjacente. Transmissão homem a homem pode ocorrer através da transplantação de tecidos contaminados. A transmissão é feita por via inalatória, havendo uma predilecção pela invasão do sistema nervoso central.

Clínica

A infecção sintomática disseminada, na grande maioria dos casos está associada com algum grau de imunossupressão que ocorre na infecção VIH, nas doenças linforeticulares e outras neoplasias malignas, na transplantação renal, na corticoterapia prolongada, na diabetes e na sarcoidose. Calcula-se que nos doentes com criptococose sem infecção VIH, cerca de 20% não apresentem qualquer factor de risco ou imunocompromisso subjacente. A infecção criptocócica pode envolver qualquer órgão ou sistema, mas as localizações mais frequentes são o pulmão e o SNC. Nesta última localização pode revestir aspectos de: meningite crónica (a forma mais frequente), meningoencefalite e granuloma cerebral associada a imunodepressão profunda (<100 CD4+/mm³).

Manifestações: inicialmente com cefaleia, febre, mal-estar e posteriormente perturbações da visão e alteração do estado de consciência. Sinais (se presentes) podem incluir meningismo, edema da papila, paralisias dos pares cranianos (VI par) e redução do nível de consciência. A rigidez da nuca é infrequente.

Criptococose pulmonar: o doente imunocomprometido apresenta sintomas constitucionais como febre, mal-estar, dor torácica, polipneia e perda de peso, contrariamente ao que acontece no doente normal. Na SIDA a pneumonia pode não ser sintomática, e em 90% dos casos há infecção simultânea do SNC, sendo esta a forma de apresentação mais frequente. Radiografia de tórax: no indivíduo normal – nódulos bem definidos, únicos ou múltiplos; no imunocomprometido – infiltrados alveolares e intersticiais são comuns. Cavitação, derrames pleurais e adenopatia hilar, podem ser outras apresentações.

Criptococose cutânea: lesão papular ou macular com centro mole ou ulcerado, mas existem variações de acordo com o nível de imunodepressão. Algumas resultam de infecção cutânea primária (inoculação directa) outras serão manifestações de infecção disseminada.

Outros: Endoftalmite, hepatite, pericardite, endocardite e abscesso renal.

Diagnóstico

Febre e cefaleia em doente com SIDA ou com factores de risco para infecção pelo VIH sugerem a possibilidade de criptococose, toxoplasmose ou linfoma do sistema nervoso central. A punção lombar é o teste diagnóstico mais útil.

As hemoculturas são positivas em 50-70% dos casos e o antígeno sérico positivo em 95%. No LCR, as culturas e o antígeno criptocócico são positivos em mais de 95% dos casos, com o teste da tinta da China positivo em 60-80% dos casos.

Culturas positivas no sangue, urina e/ou secreções respiratórias implicam a realização de punção lombar. Antigenémia sérica sugere doença criptocócica se título superior a 1:8, confirmado por cultura. A cultura de expectoração é positiva em apenas 10%. A biopsia pulmonar é necessária para diagnóstico das formas pulmonares.

Tratamento

A – No Imunocompetente

Forma não meníngea – Fluconazol – 400mg/ev ou po, id, durante 8 semanas a 6 meses; na doença severa – Anfotericina B - 0.5-0.8mg/Kg, id, até responder e nessa altura substituir por Fluconazol 400mg, id, durante 8-10 semanas;

Meningite – Anfotericina B - 0.5-0.8mg/Kg, id + Flucitosina 37.5mg/Kg, 4id, po, até apirexia e culturas negativas no LCR (\pm 6 semanas); substituir por fluconazol 200mg, po, id; nas formas menos severas – Fluconazol 400mg, id, po, por 8-10 semanas; alguns autores aconselham manter terapêutica por 2 anos para redução das recidivas.

B – No Imunocomprometido

A criptococose é uma infecção oportunista frequente nos indivíduos imunodeficientes no quadro da SIDA (sendo nesta, a 3ª causa mais frequente de infecção do SNC). Na SIDA, 5% dos doentes desenvolvem meningite criptocócica que será mortal em 60% dos mesmos na ausência de tratamento. Com o tratamento actual em três fases a taxa de mortalidade situa-se nos 5%. Por outro lado, 50% dos indivíduos com episódio anterior de meningite criptocócica podem sofrer recidiva, daí a necessidade de terapêutica profilática em todos os casos.

Forma não meníngea (pulmonar, disseminada ou antigenémia)

Terapêutica primária

Fluconazol 200-400 mg, po, indefinidamente ou até reconstituição imune.

Terapêutica alternativa

Itraconazol 200 mg, po, 2id, comprimidos administrados com alimentos ou suspensão administrada em jejum, indefinidamente ou até reconstituição imune.

Meningite**Terapêutica primária** (fases de indução, consolidação e supressão):

Anf. B: 0.7 mg/Kg/dia ev + 5-Flucitosina – 25mg/Kg, 6/6 h, po, por 2 semanas (fase de indução), depois Fluconazol 400 mg/dia durante 8 semanas ou até à esterilização do LCR (fase de consolidação), e depois 200mg/dia (fase de supressão). Suspender o tratamento quando os CD4+ forem superiores a 100-200/mm³ durante mais de 6 meses, o tratamento inicial estiver completo e o doente esteja assintomático.

Terapêutica alternativa (fases de indução e consolidação):

Anf. B: 0.7-1 mg/Kg/dia ev (sem 5-Flucitosina) durante 14 dias, depois Fluconazol 400 mg/dia durante 8 a 10 semanas.

Fluconazol – 400-800 mg/dia, po + 5-Flucitosina 25mg/kg, 4id, durante 6 a 10 semanas.

Anfotericina B liposômica 4 mg/Kg/dia, durante 2 semanas, depois Fluconazol 400 mg/dia, durante 8 a 10 semanas.

Terapêutica alternativa (fase supressão):

Fluconazol 200 mg, po ou Itraconazol 200 mg, po, 2id (se intolerância ou falência do Fluconazol).

Falência do tratamento:

É definida pela não obtenção de resposta clínica em duas semanas de tratamento na ausência de síndrome de reconstituição imune.

Considerar três possibilidades:

Manter o mesmo tratamento, aumentar a dose de fluconazol associado à 5-Flucitosina ou usar fármacos alternativos, como o Voriconazol.

Recidiva:

Desenvolvimento de novos sinais e sintomas clínicos ou culturas repetidas positivas.

A persistência de um teste positivo pela tinta da China ou a variação no título do antígeno criptocócico não são, isoladamente, indicações de recidiva.

PNEUMOCISTOSE

Agente Etiológico – *Pneumocystis jiroveci*. Até finais de 2006, o agente etiológico da pneumocistose pulmonar humana, designou-se por *Pneumocistis carinii*; nesta data houve alterações na nomenclatura do agente e, actualmente, a espécie que infecta os seres humanos, designa-se por *jiroveci*. No entanto, nas publicações médicas mais recentes, a pneumonia por *Pneumocystis* continua a vir referida pelas iniciais PCP.

À data da identificação deste agente (início do século XX), certas particularidades morfo-estruturais e a sua sensibilidade aos anti-parasitários, motivaram a sua inclusão no reino dos Protozoários. Mais recentemente esta classificação foi revista, e dado que os DNA ribossomal e mitocondrial do agente apresentam semelhanças estreitas com os dos fungos, a pneumocistose é hoje considerada uma micose sistémica. Novamente esta decisão não foi isenta de crítica e polémica, uma vez que os *Pneumocystis* não crescem em meios de cultura para fungos nem são sensíveis à terapêutica com antifúngicos.

Epidemiologia e Patogenia – Por vezes é encontrado como saprófita do aparelho respiratório do Homem e outros animais, podendo manter-se em latência, nesta situação, por tempo ainda não perfeitamente definido. Se, por qualquer motivo, ocorrer uma situação de défice imunitário na vida destes hospedeiros (ex: neoplasias hematológicas, infecção VIH), o microrganismo pode tornar-se invasivo e patogénico, causando doença pulmonar na grande maioria dos casos. Com ponto de partida no aparelho respiratório, poderá então ocorrer disseminação para todo o organismo, sendo particularmente atingidos a pele e os órgãos ricos em células do sistema retículo-endotelial (SRE): fígado, baço, medula óssea e gânglios linfáticos.

A partir do início da década de 80, a infecção VIH passou a ser a principal causa subjacente ao aparecimento da pneumocistose, e esta, uma das principais infecções oportunistas definidoras de SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida), com elevadas taxas de mortalidade no início da pandemia. Os avanços que se verificaram nos últimos anos no acompanhamento dos doentes portadores de infecção VIH, quer em termos de instituição precoce de profilaxias primárias (por exemplo, recomenda-se a profilaxia primária da pneumocistose quando a contagem dos linfócitos T CD4 (+) for < 200 / mm³), quer no recurso a terapêutica anti-retrovírica de combinação, eficazes no controlo da replicação vírica (ex: “HAART”), permitiram reduzir de forma drástica a incidência e prevalência da pneumocistose e outras infecções oportunistas, em praticamente todos os centros de atendimento de doentes com infecção VIH, nos países ocidentais. Embora rara, a pneumonia por *P. jiroveci* pode ocorrer em doentes a fazerem terapêutica anti-retrovírica (TARV), sobretudo naqueles com uma adesão problemática a esta medicação; a pneumocistose foi também já referida como uma das possíveis manifestações do síndrome de reconstituição imunitária.

Apesar da pneumocistose pulmonar resultar, na grande maioria dos casos, da reactivação de microrganismos endógenos do hospedeiro, presume-se que a transmissão inter-humana possa ter estado em causa em casos descritos na literatura médica de pequenos surtos da doença em enfermarias com pacientes oncológicos.

Clínica e Diagnóstico - O início da sintomatologia poderá ser insidioso e caracterizado por febre, tosse seca, taquipneia, fadiga e uma sensação de dispneia de instalação progressiva. Há quadros de evolução rápida e fulminante para situações de insuficiência respiratória grave. A toracalgia pode também ser referida. Ao exame físico, poderemos objectivar uma taquipneia, ou mesmo adejo nasal. A auscultação pulmonar pode não revelar alterações, ou permitir a detecção de ferveores ou roncos inspiratórios, predominando nas bases. As manifestações atípicas e extra-pulmonares da pneumocistose (lesões cutâneas, hepato-

esplenomegália, derrame pulmonar), são mais comuns nos doentes a fazerem profilaxia da pneumocistose com Pentamidina em aerossol.

Gasometria arterial - mostra habitualmente hipoxémia de intensidade variável e com algum valor prognóstico (hipoxémias graves implicam um pior prognóstico) associada a hipocapnia e alcalose respiratória.

Telerradiografia do Tórax – Em ¼ dos doentes e na fase inicial do quadro, poderá não mostrar alterações. O reforço intersticial difuso e bilateral é o aspecto radiológico mais comum; no entanto, pneumotóraces, focos de condensação parenquimatosa pulmonar, lesões cavitárias de aspecto bolhoso e derrame pleural (discreto) poderão ser encontrados mais raramente.

Cintgrafia Pulmonar (com Galium) – mostra hiperfixação pulmonar difusa, mesmo quando o RX do Tórax parece normal. Este aspecto não é, contudo, patognomónico de pneumocistose.

TAC Torácica de Alta Resolução – Muito sensível na pneumonia por *P. jiroveci*, mostrando imagens de atenuação em “vidro despolido”

LDH sérica e Albuminémia - a LDH do sangue periférico encontra-se elevada na maioria dos doentes; se superior a 1000 U/L constitui, tal como a hipoalbuminémia, factor de mau prognóstico vital.

Demonstração do agente etiológico - o diagnóstico definitivo baseia-se na demonstração do fungo (quistos ou trofozoítos) na expectoração induzida por nebulização com soluto salino hipertónico ou no lavado-bronco-alveolar (LBA) obtido por broncofibroscopia. É necessário recorrer a colorações especiais (ex metenamina-prata, azul de Toluidina, Giemsa) ou a técnicas de Imunofluorescência com anticorpos monoclonais para evidenciar a presença dos microrganismos. Raramente será necessário recorrer à biopsia pulmonar transbrônquica ou transtorácica (nos doentes com pneumocistose, o risco de complicações - pneumotórax, hemoptises - destas biopsias, é elevado).

Em doentes a fazerem profilaxia da pneumocistose com Pentamidina em aerossol, é reduzida a sensibilidade da pesquisa do fungo na expectoração induzida.

Reacção de Cadeia-Polimerase (PCR) – a sua aplicação ao diagnóstico da pneumocistose está ainda em investigação, mas parece muito promissor. Nos doentes com pneumocistose activa, vários estudos têm demonstrado uma boa sensibilidade da PCR na detecção do DNA do *P. jiroveci*, não só na expectoração, mas também no sangue e em amostras da naso-faringe. Para além do interesse no diagnóstico, as técnicas de PCR poderão ter utilidade na quantificação dos microrganismos (ex: expectoração e LBA) e na detecção de resistência aos fármacos.

Tratamento da Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

A – FORMAS GRAVES

1ª ESCOLHA: Trimetoprima-Sulfametoxazol (Co-trimoxazol) : 15 a 20 mg/Kg/dia de Trimetoprima (ou 75 - 100 mg/Kg/dia de Sulfametoxazol), em 3 a 4 administrações diárias, via endovenosa (durante 21 dias).

Alternativas: 1- Pentamidina - 4 mg/Kg/dia por via ev (perfusão lenta), 21 dias.

2- Trimetrexato - 45 mg/M²/dia, via EV (perfusão lenta diária) + àc. folínico (20 mg/M², 4id, via ev), durante 21 dias.

3- Primaquina (15 – 30 mg /dia, oral) + Clindamicina (600 - 900 mg, 3 id, via ev).

Nota: Nos candidatos a tomar Primaquina e Dapsona, pesquisar previamente o défice de G-6-P-D (glicose-6-fosfato-desidrogenase).

B – FORMAS LIGEIRAS A MODERADAS

1ª ESCOLHA: Trimetoprima-Sulfametoxazol (Co-trimoxazol) : 15 a 20 mg/Kg/dia de Trimetoprima (ou 75 - 100 mg/Kg/dia de Sulfametoxazol), em 3 a 4 administrações diárias, via oral (durante 21 dias).

Alternativas:

- Dapsona (100 mg, 1 id) + Trimetoprima – (5 mg/Kg, 3 id ou 4 id), por via oral (21 dias).
- Atovaquona - 750 mg 2id, via oral, com as refeições, durante 21 dias (a suspensão parece ter melhor biodisponibilidade que os comprimidos).

Nas formas moderadas a graves de doença (com dispneia intensa, hipoxémia < 70 mmHg), deverá associar-se corticoterapia aos antimicrobianos. Ex: Metilprednisolona (1mg/Kg/dia, durante 5 dias) ou Prednisona (40 mg 2 id durante 5 dias), seguindo-se, posteriormente, a redução progressiva do corticoide

Profilaxia

A - Primária - a instituir quando a contagem de linf. CD4 (+) < 200/mm³ e ainda na presença de doença sintomática ou candidose oral.

Primeira escolha: Co-trimoxazol (960 mg por dia, ou em dias alternados), via oral.

Alternativas: Dapsona (100mg /dia, oral) ou Pentamidina (300mg em aerossol, cada 4 semanas) ou Atovaquona (750 mg, 2 id, oral), ou a associação Dapsona (200 mg / semana, oral) + Pirimetamina (75 mg / semana, oral) + Ác. Folínico (25 mg, /semana, oral).

B - Secundária - após um primeiro episódio de doença. Os fármacos e suas dosagens são os mesmos referidos para a prevenção primária.

Observações – 1- Admite-se actualmente a possibilidade de suspender a profilaxia (primária ou secundária) da PPC nos pacientes que, submetidos a terapêutica anti-retrovírica de elevada eficácia, mantêm de forma sustentada viremias VIH indetectáveis e contagens de linfócitos T4 > 250 / mm³, por período de tempo ≥ de 3 a 6 meses.

2-Perante uma reacção adversa grave (eritema cutâneo marcado, neutropenia ou trombocitopenia graves, hepatotoxicidade) ou falência terapêutica com o Co-trimoxazol, este deverá ser substituído por uma das alternativas propostas;

INFECÇÕES PARASITÁRIAS

MALÁRIA

Doença provocada por quatro espécies de Plasmódio (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium malariae*) e que atinge vastas áreas de África, da América Central e do Sul e da Ásia. É transmitida ao homem pela picada de mosquitos fêmeas do género *Anopheles*. O diagnóstico efectua-se através da observação de glóbulos vermelhos parasitados, pela técnica de gota espessa e em esfregaços do sangue periférico. Recentemente disponibilizaram-se também testes rápidos de diagnóstico através de tiras teste que detectam a presença de antigénios específicos do *P. falciparum* (outros também de *P. vivax*) no sangue de doentes infectados.

Níveis de parasitemia superiores a 2-5% dos eritrócitos, anemia grave, hipoglicemia, presença de choque, acidose metabólica, hemoglobínúria, coagulação intravascular disseminada, alterações do estado de consciência, vômitos e diarreia abundantes, compromisso grave da função renal, pulmonar ou hepática são sinais de mau prognóstico, presentes nas formas graves da doença, que aconselham o internamento do doente e terapêutica por via parenteral, especialmente em indivíduos não imunes.

Os principais medicamentos utilizados no tratamento e na prevenção da malária pertencem aos seguintes grupos:

- I- Alcalóides da cinchona - Quinino e Quinidina
- II- 4-Aminoquinoleínas - Cloroquina
- III- Sulfamidas e Sulfonas - Sulfadoxina, Dapsona
- IV- Diaminopirimidinas - Pirimetamina
- V- 8-Aminoquinoleínas - Primaquina
- VI- Antibióticos - Doxiciclina, Clindamicina
- VII- Derivado metanol da 4-quinoleína - Mefloquina
- VIII - Derivados da artemisina - Artemether, Artesunato
- IX - Hidroxiartemisinona - Atovaquona.

O fármaco de eleição no tratamento da malária, excepto a provocada por *P. falciparum* Cloroquino-resistente, continua a ser a Cloroquina (estão descritas formas de *P. vivax* resistente à Cloroquina na Ásia, nomeadamente na Indonésia e Papua Nova Guiné). Infelizmente, nos últimos tempos desenvolveram-se resistências do *P. falciparum* aos anti-maláricos em diferentes continentes (África, Ásia, bacia amazónica), nomeadamente à Cloroquina e à Sulfadoxina+Pirimetamina, o que obrigou à procura de terapêuticas alternativas, como a associação Atovaquona+Proguanil, úteis nas formas de menor gravidade. Nas formas mais graves, e nomeadamente na malária cerebral, será de preferir o Quinino ou a Quinidina por via EV, associados à Doxiciclina. Os novos derivados da artemisina, ainda não comercializados em Portugal, são também eficazes nas formas graves de malária, mas devem ser administrados em associação com outros antimaláricos (por ex: Doxiciclina) para evitar as recidivas.

Lembramos ainda que a terapêutica da malária abrange medidas de suporte geral, nomeadamente nas formas graves e na malária cerebral, que incluem o internamento em UCI para ventilação assistida, correcção dos desequilíbrios hidro-electrolíticos e metabólicos (hipoglicemia) e combate ao choque, assim como a transfusão de papa de glóbulos, luta contra o edema cerebral (dispensando a utilização de corticoides, que agravam o prognóstico) e pulmonar, prevenção e tratamento da insuficiência renal, controlo das convulsões, antibioterapia intensiva contra as infecções bacterianas secundárias. A exsanguinotransfusão, preconizada por alguns autores, estaria indicada nas forma muito graves em que o grau de parasitemia é muito elevado (>10%), muito embora continue a não suscitar unanimidade de opiniões.

Nos casos particulares da infecção por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*, a terapêutica do acesso agudo deve consolidar-se com a administração de primaquina (15-30 mg por dia em adultos, crianças 0,25-0,5 mg/kg/dia, durante 14 dias), para evitar futuras recidivas. Os doentes com deficiência marcada de G6PD não podem receber este medicamento.

Os viajantes para zonas de endemia devem tomar medidas que ajudem a prevenir a infecção, como sejam o uso de repelentes para insectos, utilização de mosquiteiros durante o sono, protecção da pele com roupa leve mas que impeça a picada do *Anopheles* (que se alimenta predominantemente ao fim da tarde e durante a noite), e efectuar quimioprofilaxia com Cloroquina sempre que viaje para zonas em que não tenham sido descritas resistências a este fármaco (América central, Médio Oriente). Sempre que o viajante se desloca para áreas geográficas em que esteja presente o *P. falciparum* Cloroquino-resistente (África, América do sul, Ásia) deverá preferir-se a Mefloquina, a associação Atovaquona+Proguanil ou a Doxiciclina. Esta última tem a vantagem de conferir alguma protecção contra outras doenças frequentes nos países de endemia malárica, como sejam a cólera, as gastroenterites, as rickettsioses, e as doenças de transmissão sexual. No entanto, como necessita de uma administração diária, apenas se revela funcional durante deslocações curtas. A prevenção deve ser iniciada, consoante o medicamento escolhido, 1-3 semanas antes de partir e continuada até 4 semanas depois do regresso (com excepção da Doxiciclina que pode iniciar-se na véspera da partida, e da associação Atovaquona+Proguanil que se inicia na véspera de partir e se suspende 7 dias após o regresso).

Nos quadros seguintes procurámos resumir alguns regimes terapêuticos e profilácticos da malária. Alertamos para a necessidade de conhecer em pormenor os efeitos secundários dos anti-maláricos e as respectivas contra-indicações. Assim, a Cloroquina não deve ser administrada em doentes com antecedentes de epilepsia, psoríase, prurido intenso, deficiência de G6PD, miastenia ou retinopatia; a Mefloquina não se deve usar sempre que existam antecedentes de alergia, epilepsia, doenças psiquiátricas, anomalias da condução cardíaca, em crianças com menos de 5Kg (ou 3 meses) e no primeiro trimestre da gravidez (contra-indicação relativa); a OMS não preconiza o seu uso em profissões de elevado risco (como os pilotos de aviação); as tetraciclinas estão contra-indicadas nas crianças com <8 anos, na gravidez e se houver antecedentes de fototoxicidade. A Atovaquona+Proguanil não está aconselhada nas grávidas nem nos doentes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina < 30ml/min).

Malária

Terapêutica das formas não complicadas (usar a via oral)

- *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* e *P. falciparum* Cloroquino-sensíveis
Cloroquina€ – dose total de 25 mg/kg, administrada em 2 dias segundo a fórmula:
600 mg (0h) + 300 mg (6h) + 300 mg (24h) + 300 mg (48h) ou
600 mg (0 e 24 h) + 300 mg (48h)
- *P. falciparum* e *P. vivax* Cloroquino-resistentes
 - Quinino + Doxiciclina& - 10 mg/kg (máximo 600 mg), cada 8 h (5 dias) + 2,5 mg/kg/dia (máximo 200 mg), cada 12 h (7 dias)
 - Quinino + Clindamicina* - (a) + 7-13 mg/kg (máximo 450 mg), cada 8 h (7 dias)
 - Atovaquona/Proguanil§ – comprimidos com 250/100 mg para adultos >40 Kg, 4 comprimidos/dia em toma única, durante 3 dias
 - Artesunato + Doxiciclina# – 4 mg/kg/dia durante 3 dias + (a)

Nota: nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale* é necessário consolidar a terapêutica através da administração de Primaquina (15mg/kg/dia durante 14 dias); nos doentes provenientes da Oceânia ou do Sudeste Asiático, onde a resistência à Primaquina está em crescendo, aconselha-se duplicar a dose diária.

(a) dose idêntica à referida anteriormente

€ a dose de Cloroquina reporta-se à base (150 mg de base equivalem a 250 mg do sal), enquanto a do Quinino se refere ao sal

& administrada concomitantemente ou, pelo menos, coincidindo com 2 dias de tratamento com Quinino (nos EUA) ou, também, sequencialmente (no Reino Unido)

* esquema a utilizar nas grávidas ou em crianças com < 8 anos

§ existe uma formulação pediátrica com 62,5/25 mg por comprimido, não comercializada em Portugal

administrada após o tratamento com Artesunato; existe em alguns países africanos, para administração rectal, uma associação que contém Artesunato e Mefloquina; na Europa está comercializada, para indivíduos com mais de 35kg, uma associação de Artemeter+Lumefantrina, que se administra na dose de 4 comprimidos às 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas.

Malária

Terapêutica das formas graves (usar a via parenteral e oral¶)

- *P. falciparum* resistente à Cloroquina&
 - Quinino€e.v.+ Doxiciclina# -20 mg/kg (dose de carga deve ser perfundida em soros com glicose durante 4 h) seguida de 10 mg/kg (perfundida durante 4h) cada 8 horas (5-7 dias) + (a)
- *P. falciparum* multirresistente (resistente à Cloroquina e ao Quinino)*
 - Artesunato e.v. + Mefloquina (ou Doxiciclina) – 2,4 mg/kg (dose de carga) seguida de 2,4 mg/kg às 12 horas, depois 2,4 mg/kg/dia (3-4 dias) + (a)
 - Artemether i.m. + Mefloquina (ou Doxiciclina) - 3,2 mg/kg (dose de carga) seguida de 1,6 mg/kg/dia (3-4 dias) + (a)

(a) dose idêntica à referida no Quadro anterior para o *P. falciparum*

¶ os medicamentos a usar por via oral devem ser iniciados logo que esta via esteja disponível

& adoptar como princípio, na malária grave, que todas as formas de *P. falciparum* são resistentes à Cloroquina

€ a dose de Quinino reporta-se ao sal

* estes esquemas também podem ser usados, como alternativa ao Quinino, no *P. falciparum* resistente à Cloroquina

a dose de carga de Quinino deve ser evitada se tiver havido administração de Quinino ou Mefloquina nas 12 horas que precedem a terapêutica; na grávida substituir a Doxiciclina pela Clindamicina; se o Quinino ev se administrar por mais de 48 horas, ou existir insuficiência renal ou hepática, então deve reduzir-se a dose total em um terço (administração da mesma dose cada 12 horas).

Malária

Quimioprofilaxia (via oral)

Zonas sem resistência à Cloroquina

Cloroquina - 5mg/kg/semana da base (máximo 300 mg) equivalem a 8,3mg/kg do sal

Zonas de resistência intermédia à Cloroquina

Cloroquina (dose anterior) + Proguanil - 3mg/kg/dia (máximo 200mg) (esquema da OMS)*

Mefloquina - 5mg/kg/semana (máximo 250mg) (esquema do CDC)

Zonas de elevada resistência à Cloroquina

Mefloquina (dose anterior)

Atovaquona + Proguanil§- (em adultos com >40kg - 1 comprimido de 250/100mg por dia)

Doxiciclina - 1,5mg/kg/dia (máximo 100mg)

Zonas de resistência à Mefloquina

Doxiciclina - (dose anterior)

Atovaquona + Proguanil - (dose anterior)

Alternativa menos vulgarizada e não aprovada em Portugal

Primaquina

Em investigação

Tafenoquina

* está comercializada nalguns países uma associação fixa com 100mg de Cloroquina e 200mg de Proguanil por comprimido que se administra diariamente

§ existe uma formulação pediátrica com 62,5/25 mg por comprimido, não comercializada em Portugal

SCHISTOSOMOSE (OU BILHARZIOSE)

Definição

O *Schistosoma* (S) é um *Trematode*, que frequentemente infecta o Homem (intestino, vias biliares, pulmões, veias intestinais e tracto genito-urinário). A doença é limitada ao órgão parasitado (excepto na Schistosomose intestinal que, provoca fibrose hepática). Em áreas endémicas a maioria da população está infectada, mas é assintomática.

Etiologia

Existem 3 Espécies major de *Schistosoma*: *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum*, e ainda, *S. mekongi*, *intercalatum* e *dermatitis*, de menor prevalência mas que também infectam o Homem. Após exposição a produtos contaminados (água, peixe, crustáceos, vegetais entre outros), o Homem é infectado pela cercaria que penetra na pele e se transforma em S., migrando este, 2 a 3 dias depois para os pulmões e veia porta, onde amadurece em sexo feminino e masculino. Posteriormente vão migrar para as veias mesentéricas e ureteres onde depositam os ovos. O tempo de migração e maturação, difere entre as espécies, assim, o *S. mansoni* e *japonicum*, depositam os ovos 4 a 5 semanas após a infecção, enquanto que o *S. haematobium* 2 a 3 meses depois. Os parasitas adultos têm de 1 a 2cm e não se multiplicam no Homem. As áreas de maior prevalência de Schistosomose são:

S. mansoni- América do Sul (Brasil e Venezuela), Caraíbas, África e Médio Oriente

S. japonicum- Sudoeste Asiático, África, China e Filipinas

S. haematobium- África e Médio Oriente

S. mekongi- rio Mekongi, Indochina, Laos, Camboja e Tailândia

S. intercalatum- África ocidental

S. dermatitis- Estados Unidos da América

Clínica

A doença no Homem depende da duração e intensidade da infecção, localização da deposição dos ovos e de infecções coexistentes. Frequentemente a infecção inicial da população de áreas endémicas, é assintomática, contrastando com doença febril aguda (ou febre de Katayama – exposição e infecção pelo *S. mansoni*, *japonicum* e raramente pelo *haematobium*), nos visitantes. Os sintomas podem ser de mínimos a graves (febre, arrepios de frio, cefaleia, perda de peso, tosse não produtiva, dor abdominal e diarreia entre outros), podendo ocorrer 2 a 6 (ou mais) semanas após a exposição e permanecerem por 2 a 3 meses. A complicação mais importante é a fibrose hepática, provocada pela Schistosomose intestinal, podendo também encontrar-se, ascite, encefalopatia hepática e ginecomastia. A fibrose peri-portal e hipertensão portal (*S. mansoni*, *japonicum* e raramente o *S. haematobium*), pode provocar hipertensão pulmonar e glomerulonefrites. Podem ainda observar-se pólipos inflamatórios no intestino grosso (principalmente com o *S. mansoni*) e fibrose dos ureteres (*S. haematobium*).

A co-infecção pelo VIH associa-se a uma diminuição da excreção dos ovos de *S. mansoni* e *S. haematobium*, bem como a virémias VIH mais elevadas, o que pode acelerar a progressão da infecção VIH.

Diagnóstico

O diagnóstico de Schistosomose aguda, é sugerido pela clínica e a presença de eosinofilia (por vezes superior a 50%), com relevância no viajante para o conhecimento da área endémica visitada, exposição ou ingestão de produtos contaminados. Os testes serológicos positivos são indicação de doença. A TAC (tomografia axial computadorizada), pode mostrar lesões calcificadas de ovos de S. em vários órgãos - fígado, intestino, SNC (sistema nervoso central). O diagnóstico definitivo, é estabelecido pela demonstração de ovos de *Schistosoma*, nas fezes ou tecidos de biópsia.

Tratamento

Praziquentel- 20mg/kg oral 2id- 1 dia (2 doses), no *S. haematobium*, *intercalatum* e *mansoni*.

Praziquentel- 20mg/kg oral 3id- 1 dia (3 doses), no *S. japonicum* e *mekongi*.

A oxamniquina pode constituir um tratamento alternativo para infecções causadas por *S. mansoni*.

O sucesso terapêutico deve ser avaliado 4 a 6 semanas após tratamento com a realização de exames parasitológicos de fezes.

Profilaxia

Teoricamente a infecção pode ser controlada por variados métodos, mas a sua aplicação tem sido pouco eficaz, entre eles as medidas de educação sanitária (difíceis em áreas endêmicas) e eliminação do molusco hospedeiro.

AMEBOSE

Introdução

A amebiose constitui um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento sendo a terceira causa mais comum de morte devida a doenças parasitárias (para além da malária e schistosomose).

A amebiose afecta cerca de 480 milhões de pessoas em todo o mundo. Globalmente é responsável por 40.000 – 100.000 mortes por ano.

O agente responsável por esta infecção, a *Entamoeba histolytica*, infecta apenas o homem e tem uma distribuição mundial.

O principal impacto destes protozoários é a capacidade de manterem infecção em 20 a 30% dos indivíduos que vivem em áreas tropicais e em mais de 5% dos indivíduos que habitam nos climas temperados.

Etiologia e Taxonomia

A *Entamoeba histolytica*, agente etiológico desta infecção parasitária, é um protozoário não flagelado, formador de pseudópodes, que recentemente foi reclassificado em duas espécies geneticamente distintas mas morfologicamente idênticas: *E. histolytica*, patogénio invasivo e a *E. dispar*, patogénio não invasivo.

Ordem – Amoebida

Classe – Lobosea

Superclasse – Rhisopoda

Subfilum – Sarcodina

Família – Entamoeba

Espécies – *E. histolytica* (*E. histolytica* e *E. dispar*), *E. hartmanni*, *E. polecki*, *E. coli*, *E. gingivalis*.

A classificação baseia-se na morfologia, diferenças antigénicas, caracterização do DNA, análise de isoenzimas, susceptibilidade aos fármacos, especificidade do hospedeiro, características de crescimento “in vitro” e virulência “in vivo”.

A *E. histolytica* e a *E. dispar* apresentam uma forma de trofozoíto e uma forma de quisto; os trofozoítos de ambas apresentam numerosas diferenças antigénicas, mas são morfologicamente indistinguíveis: têm 10-60µm de diâmetro, um núcleo único contendo uma cromatina periférica fina e um nucléolo central, um citoplasma com ectoplasma claro e endoplasma granular com numerosos vacúolos.

Ciclo de vida e Epidemiologia

A infecção por este protozoário ocorre quando os quistos de *E. histolytica* são ingeridos a partir de água ou alimentos contaminados; outros modos menos frequentes de transmissão incluem sexo oral e anal e utilização de aparelhos de enemas contaminados. A infecção resulta em colonização ou invasão dependendo de vários factores como as estirpes da *E. histolytica* e sua interacção com a flora bacteriana, susceptibilidade genética do hospedeiro, malnutrição, sexo, idade e imunidade.

A forma quística é a principal razão da extensa prevalência da infecção através do mundo, uma vez que os quistos excretados podem sobreviver durante semanas num meio ambiente favorável.

A ingestão dos quistos resulta na sua excitação no intestino delgado - o quisto entra em divisão nuclear e citoplasmática para formar 8 trofozoítos; os trofozoítos multiplicam-se por fusão binária e têm a capacidade de colonizar ou invadir o colon; a invasão da mucosa intestinal pelos trofozoítos exerce um efeito lítico sobre os tecidos e resulta na formação de úlceras. A migração dos parasitas colónicos para o fígado efectua-se através do sistema venoso porta; a amebose hepática consiste na formação de abscessos necróticos ou fibrose periportal.

O conhecimento de factores de risco epidemiológicos para a aquisição desta infecção e severidade da doença, são essenciais para o reconhecimento dos doentes com amebose e a compreensão da importância deste parasita.

A prevalência desta infecção é mais elevada em:

- ✓ Indivíduos com baixo nível socio-económico residentes em áreas endémicas
- ✓ Viajantes e imigrantes provenientes de países com elevada endemicidade
- ✓ Populações institucionalizadas
- ✓ Homossexuais

A doença assume maior gravidade em:

- ✓ Crianças, principalmente recém-nascidos
- ✓ Gravidez e pós-partum
- ✓ Corticoterapia
- ✓ Neoplasias
- ✓ Malnutrição

Estima-se que mais de 10% da população mundial está infectada pela *E. dispar e histolytica*. Excluindo a República Popular da China, ocorrem aproximadamente 50 milhões de casos de doença invasiva em cada ano que resultam em mais de 100.000 mortes.

A prevalência da infecção nas áreas subdesenvolvidas é de 50% e depende de hábitos culturais, condições de saneamento, densidade populacional e estado socio-económico. A infecção intestinal assintomática ocorre em 90-99% dos indivíduos infectados.

Nos E.U.A. a prevalência global da infecção por *Entamoeba* é de aproximadamente 1 a 2%, embora certos grupos de risco apresentem taxas mais elevadas de infecção e doença.

Manifestações Clínicas

A) Colonização assintomática

Muitos indivíduos com infecção por *E. histolytica* podem ser assintomáticos (doença não invasiva), contudo 4 - 10% pode vir a desenvolver doença invasiva no período de um ano.

Os doentes com confirmação desta infecção, mesmo assintomáticos, devem efectuar tratamento para eliminar o microrganismo e prevenir a sua transmissão.

B) Disenteria e colite

A principal preocupação do médico perante um doente com disenteria – diarreia com sangue visível ou oculto – é o diagnóstico diferencial entre causas infecciosas (*E. histolytica*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *E. coli*) e as causas não infecciosas (doença inflamatória intestinal, colite isquémica, diverticulite, ou malformações arteriovenosas).

Na apresentação mais típica, a colite amebiana cursa com dores abdominais de começo gradual e insidioso (várias semanas de evolução) e diarreia sanguinolenta; no entanto a presença de múltiplas dejectões de fezes mucosas e de pequeno volume ou de diarreia profusa aquosa também é comum. A febre ocorre em < de 40% dos doentes; anorexia e perda progressiva de peso são frequentes.

Manifestações menos comuns da colite amebiana:

- ▶ colite necrotizante aguda (ocorre em 0,5 % dos doentes e está associada a mortalidade elevada 40%);
- ▶ amebomas (são massas anulares inflamatórias localizadas, que se desenvolvem habitualmente no cego ou colon ascendente - podem causar sintomatologia obstrutiva e ser confundidas com neoplasias);
- ▶ fístulas rectovaginais;
- ▶ amebose cutânea.

O megacolon tóxico é uma complicação da colite amebiana, ocorrendo em 0,5% dos casos; é reconhecidamente uma consequência do tratamento inapropriado com corticosteróides.

C) Abscesso Hepático

O abscesso hepático amebiano é a manifestação extra-intestinal mais comum da amebose invasiva, sendo mais frequente no sexo masculino, entre os 18 e 50 anos; embora seja desconhecida a causa deste predomínio, possíveis explicações para este facto podem estar relacionados com efeitos hormonais e ingestão alcoólica. Para além da sintomatologia clínica apresentada e da investigação laboratorial e imagiológica apropriadas, o diagnóstico depende de um elevado índice de suspeição, sendo mandatória a realização de uma história epidemiológica cuidadosa de viagens ou residência em áreas endémicas.

Caracteriza-se clinicamente por febre (87–100% dos doentes) com 1 a 2 semanas de evolução, dor no hipocôndrio direito e perda de peso; pode ainda ocorrer diarreia em 20 a 33% dos casos e tosse em 10 a 30% dos casos. Ao exame objectivo detecta-se hepatomegalia em 30 a 50% dos casos; a icterícia é infrequente.

Analicamente refiram-se: leucocitose (sem eosinofilia), anemia moderada, elevação das transaminases, fosfatase alcalina e velocidade de sedimentação.

O exame microscópico das fezes para pesquisa de quistos ou trofozoítos de *E. histolytica* é habitualmente negativo.

A radiografia torácica pode evidenciar elevação da hemicúpula diafragmática direita; na ecografia abdominal, em 80% dos casos observa-se uma lesão única localizada ao lobo direito do fígado.

A aspiração do abscesso permite evidenciar um líquido inodoro, de coloração castanha ou amarelada e estéril.

É importante o diagnóstico diferencial com o abscesso piogénico, hepatoma e quisto equinocócico.

Como complicações do abscesso hepático podem surgir ruptura intratorácica (amebose pleuropulmonar), ruptura intraperitoneal ou ruptura pericárdica.

A mortalidade do abscesso hepático amebiano é baixa (<1%) com tratamento adequado.

D) Manifestações clínicas menos frequentes incluem abscesso cerebral amebiano, amebose genito-urinária e amebose cutânea.

Diagnóstico

A) Microscopia

O exame microscópico permite a identificação de quistos e trofozoítos de *E. histolytica*; é executado em esfregaços de fezes coradas com coloração permanente (hematoxilina ou tricrómio); esta técnica é demorada e laboriosa, necessitando de várias amostras uma vez que o microrganismo é eliminado de forma intermitente; por outro lado, não distingue a *E. histolytica* das espécies não patogénicas (*E. dispar* e *E. moshkovskii*). Historicamente a presença de eritrofagocitose pelos trofozoítos era interpretada como muito sugestiva de infecção por *E. histolytica*; contudo este dado é raramente observado e também ocorre nas espécies não patogénicas.

A identificação do parasita no pús de abcesso ocorre apenas em 20% dos casos.

B) Detecção de Antígenos

Os métodos de detecção de antígenos utilizam anticorpos monoclonais dirigidos contra várias proteínas da *E. histolytica*. Está actualmente comercializado um teste de detecção de antígenos específicos para *E. histolytica* nas fezes que se baseia na detecção de Gal/GalNAc lecitina; este teste é rápido e mais sensível quando comparado com a microscopia.

C) Métodos moleculares (Polymerase Chain Reaction - PCR)

A PCR baseia-se na amplificação de genes da *E. histolytica* extraídos do DNA fecal. A sua sensibilidade e especificidades são elevadas, 80-100% e 100% respectivamente.

As desvantagens deste método decorrem da especificidade técnica e custo elevados.

D) Serologia

A IHA pesquisa anticorpos anti-amebianos no soro; apresenta uma sensibilidade de 95% nos abscessos hepáticos amebianos e 84% na doença intestinal invasiva. O principal problema dos testes serológicos é que se mantêm positivos durante anos após o episódio inicial, e por outro lado, numa fase precoce de abcesso amebiano a serologia pode ser negativa; nos indivíduos provenientes de áreas endémicas o diagnóstico de amebiose não deve ser baseado apenas na serologia.

E) Colonoscopia

O aspecto macroscópico do colon pode ser semelhante ao da Doença Inflamatória Intestinal: mucosa ulcerada, friável, presença de úlceras grandes ou pseudomembranas.

Os enemas não devem ser efectuados para preparação dos doentes, porque interferem com a identificação dos parasitas.

F) Técnicas Imagiológicas

A ecografia, a TAC e a RMN são importantes na identificação de abscessos hepáticos, mas não conseguem diferenciar o abcesso amebiano do abcesso piogénico; refira-se que, apenas 1/3 a 2/3 dos abscessos hepáticos desaparecem na ecografia ao fim de seis meses.

Tratamento

A) Portador assintomático

Tal como referido anteriormente, os portadores assintomáticos de *E. histolytica* devem ser tratados com um agente luminal para erradicar a infecção; esta recomendação baseia-se no risco conhecido destes doentes desenvolverem doença invasiva e também pelo facto de constituírem um risco para a saúde pública (minimizar a disseminação da doença). A infecção por *E. dispar* não requer tratamento.

O agente luminal de escolha é a Paramomicina – 500mg, po, 8/8h, 5 a 10 dias

Como agentes alternativos: Diloxanide furoato (500mg, po, 8/8h, 10 dias) e Iodoquinol (650mg, po, 8/8h, 20 dias)

B) Doença invasiva

Nos doentes com doença invasiva (colite amebiana, abscesso hepático) o fármaco de eleição é o metronidazol e deve ser usado em conjugação com um agente luminal para erradicar o agente.

- Metronidazol 750mg, po ou ev, 8/8h durante 5 a 10 dias + agente luminal
ou
- Tinidazol 2g, po, id, durante 3 dias + agente luminal

O tratamento do abscesso hepático amebiano consiste na administração de metronidazol e de um agente luminal; habitualmente a terapêutica médica resolve estes abscessos mesmo quando ocupam grandes áreas do parênquima hepático. A drenagem cirúrgica de abscessos hepáticos não complicados é geralmente desnecessária e deve ser evitada. O papel da aspiração percutânea guiada por TAC nos abscessos hepáticos não complicados é controverso; a aspiração deve ser reservada para os doentes com diagnóstico incerto, na ausência de resposta à terapêutica médica (febre persistente >4 dias) e abscessos de grandes dimensões com risco de ruptura (especialmente abscessos do lobo esquerdo, por risco de ruptura para o pericárdio).

Prevenção

A prevenção da amebose baseia-se na melhoria das condições higiénicas e sanitárias das populações bem com na interrupção da disseminação da doença através do tratamento dos portadores assintomáticos. Nas áreas de elevada endemicidade a ingestão de frutas ou vegetais não cozinhados deve ser evitada e a água a consumir deve ser engarrafada.

Os esforços actuais estão direccionados para o desenvolvimento de uma vacina que previna a doença nos residentes de áreas endémicas e para aqueles que viajam para essas áreas.

TOXOPLASMOSE

Introdução

A toxoplasmose é uma doença infecciosa de distribuição mundial causada pelo *Toxoplasma gondii*. A vasta maioria dos indivíduos infectados com este microrganismo é assintomática, podendo haver reactivação da infecção em condições de imunossupressão.

Se até à década de oitenta, os casos de toxoplasmose descritos na literatura ocorriam essencialmente em doentes com neoplasias hematológicas ou resultavam da transmissão vertical, actualmente, os avanços científicos e tecnológicos em áreas como a transplantação e o tratamento das neoplasias, bem como a pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, vieram modificar este panorama.

Etiologia, Ciclo de Vida e Epidemiologia

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário intracelular obrigatório que pertence ao filum Apicomplexa, subclasse Coccidia. Existe na natureza em três formas: oocisto, taquizoíto e quisto. Os membros da família dos felinos (gatos em particular) são os hospedeiros definitivos, e são os únicos animais em que este protozoário pode completar o seu ciclo reprodutivo. Após a ingestão de qualquer das formas de *T. gondii*, o parasita infecta as células do epitélio intestinal do felino resultando na produção de oocistos, que são posteriormente excretados nas fezes; após esporulação, que tem lugar entre 1 e 21 dias, os oocistos contendo esporozoítos são infecciosos quando ingeridos pelos hospedeiros intermediários (homem, diversos animais selvagens e domésticos) e dão lugar à fase de taquizoíto. Os taquizoítos penetram nas células nucleadas, replicam-se e levam à morte celular, invadindo rapidamente as células vizinhas; a disseminação através da corrente sanguínea leva à infecção de vários órgãos e tecidos nomeadamente SNC, olho, esqueleto, músculo cardíaco e placenta.

A forma de taquizoíto provoca uma importante resposta inflamatória e destruição tecidual; os taquizoítos transformam-se em bradizoítos sob a pressão da resposta imune do hospedeiro formando quistos que persistem numa fase de latência; em condições de imunossupressão, os quistos podem eclodir e libertar os bradizoítos, que se transformam novamente em taquizoítos, causando reactivação da infecção.

A transmissão ao homem pode ocorrer pelas seguintes vias:

- oral, através da ingestão de carne mal cozinhada que contenha quistos, ou através de vegetais ou outros alimentos contaminados com oocistos;
- congénita (transmissão vertical da mãe infectada para o filho);
- transfusões sanguíneas ou transplante de órgãos;
- picadas acidentais em profissionais de saúde.

As taxas de seroprevalência variam substancialmente entre os diferentes países (aproximadamente 15% nos EUA e mais de 50% em determinados países europeus) e parecem correlacionar-se com:

- factores climáticos (as regiões frias e as regiões áridas e quentes estão associadas a baixa prevalência);
- idade da população (nas faixas etárias mais avançadas encontram-se índices de prevalência mais elevados);
- hábitos alimentares;

- condições higiénicas das populações.

Clínica

Clinicamente a toxoplasmose pode provocar quatro situações distintas:

1. Infecção aguda no imunocompetente

A infecção primária na criança e no adulto é assintomática na maioria dos casos. Em cerca de 10% dos doentes cursa como uma doença benigna e autolimitada que raramente necessita de tratamento.

A manifestação clínica mais comum consiste no aparecimento de linfadenopatias cervicais bilaterais, simétricas, indolores à palpação, móveis, < 3cm de diâmetro e que não supuram; habitualmente desaparecem em 4 a 6 semanas mas em raros casos podem permanecer cronicamente. Saliente-se aqui o diagnóstico diferencial com outras infecções (EBV, CMV, tuberculose, doença da arranhadela do gato, sífilis), mas particularmente com doenças malignas do foro hematológico.

Pode também surgir um quadro “mononucleose-like”: febre, mialgias, odinofagia, mal estar geral, sudorese nocturna, rash maculo-papular, hepatoesplenomegalia e linfócitos atípicos (<10%) no sangue periférico (a toxoplasmose é responsável por 1% das síndromes mononucleósicas).

Outras manifestações mais raras da toxoplasmose aguda incluem miocardite, pneumonite, miosite, hepatite e encefalite.

2. Infecção no imunodeprimido

Os indivíduos infectados pelo VIH, os doentes com neoplasias hematológicas, os doentes transplantados ou que tomam fármacos imunossupressores por outras patologias, correm maior risco de desenvolver toxoplasmose aguda que, se não tratada atempadamente, pode ser rapidamente fatal; habitualmente resulta da reactivação de uma infecção latente, podendo manifestar-se como encefalite, ou mais raramente como pneumonite ou hepatite.

A encefalite toxoplásmica é a infecção oportunista mais frequente do SNC no doente com infecção VIH, e surge no contexto de depleção celular avançada com linfócitos CD4+ <100/mm³ (doentes com infecção VIH, CD4+<100/mm³ e com serologia positiva para *Toxoplasma*, têm aproximadamente 30% de probabilidades de sofrer reactivação da toxoplasmose, se não efectuem profilaxia adequada).

As manifestações clínicas podem ser muito variadas e dependem da zona cerebral afectada. A apresentação mais comum é a de um quadro de instalação subaguda de cefaleias, alterações do estado de consciência, convulsões, deficits neurológicos focais (hemiparésia, afasia), alterações sensoriais, sinais cerebelosos e alterações neuropsiquiátricas; podem surgir febre e sintomas constitucionais. A presença de sinais meníngeos é rara.

Uma forma menos frequente é a encefalite difusa – panencefalite rapidamente progressiva e geralmente com desenlace fatal. Mais raramente foram descritos casos de mielite transversa e síndrome do canal medular.

As técnicas imagiológicas, nomeadamente a TAC e a RMN (mais sensível), não são específicas mas são bastante características: presença de múltiplas lesões com captação de contraste em forma de anel, situadas na junção corticomedular e nos gânglios basais, acompanhadas de edema circundante e provocando efeito de massa; outros exames imagiológicos, como a SPTEC e a PET, são úteis principalmente no diagnóstico diferencial com linfoma primário cerebral.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose cerebral assenta no exame anato-patológico de tecido cerebral obtido através da biopsia cerebral

3. Toxoplasmose ocular

É considerada uma causa importante de retinite e representa cerca de 25% das uveítes posteriores nos EUA.

As lesões coriorretinianas podem resultar de infecção congénita ou surgir no decurso de infecção toxoplásmica aguda – os doentes que apresentam coriorretinite como sequela tardia da infecção “in utero” situam-se na 2ª e 3ª décadas de vida e o envolvimento ocular é bilateral com atingimento da mácula; os doentes com coriorretinite que surge no contexto de infecção aguda situam-se na 4ª e 6ª décadas de vida sendo o envolvimento unilateral e poupando a mácula.

A sintomatologia mais referida compreende visão enublada, escotomas, dor ocular, fotofobia, e epífora, sendo o exame oftalmológico de particular importância; impõe-se nestas situações o diagnóstico diferencial com outras causas de uveítes posteriores como tuberculose, sífilis, lepra, histoplasmose, etc.

4. Toxoplasmose congénita

Resulta da infecção aguda da mãe durante a gestação e é na maioria dos casos assintomática; cerca de 1/3 das mulheres infectadas durante a gravidez transmitem a infecção ao feto (sem tratamento). Na ecografia pré-natal as alterações sugestivas de doença congénita incluem calcificações intracranianas, dilatação ventricular, hepatomegalia, ascite e aumento da espessura da placenta.

Dos vários factores que influenciam o prognóstico, a idade gestacional na altura da infecção é o mais crítico: se esta ocorre no 1º trimestre, a incidência da infecção transplacentária é baixa (10 a 25%) mas a doença no R.N. é grave (coriorretinite, estrabismo, cegueira, epilepsia, microcefalia, calcificações cerebrais, anemia, icterícia, pneumonite, hidrocefalia, diarreia, etc.); se a infecção ocorre no 3º trimestre a incidência da infecção transplacentária é maior (60 a 65%), mas a criança é habitualmente assintomática ao nascer. No entanto, estudos recentes sugerem que estas crianças podem ter maiores dificuldades na aprendizagem e sequelas neurológicas crónicas.

Diagnóstico

A infecção por *T. gondii* pode ser diagnosticada indirectamente por métodos serológicos e directamente por PCR, cultura celular e inoculação no ratinho.

Métodos Indirectos - Serologia

Os anticorpos IgG surgem uma a duas semanas após a infecção, elevam-se em seis a oito semanas e depois declinam durante os dois anos seguintes; estes anticorpos permanecem detectáveis durante toda a vida. Os anticorpos IgM podem ser detectados na primeira semana de infecção e geralmente declinam nos meses seguintes; contudo estes anticorpos podem por vezes persistir durante anos após a infecção inicial. A detecção de IgA é mais sensível para diagnosticar infecções congénitas.

A infecção aguda pode ser confirmada por seroconversão documentada ou por uma elevação duas vezes mais do título de anticorpos.

As técnicas disponíveis são:

- ELISA IgG (é o teste standard usado na maioria dos laboratórios)
- Teste de Sabin-Feldman dye
- IFA (teste de imunofluorescência indirecta)
- ISAGA IgG ou IgM (teste de aglutinação)
- Teste da avidéz de IgG (importante no diagnóstico durante a gravidez)

Métodos Directos

Cultura – nos doentes com infecção aguda o organismo pode ser isolado a partir do sangue quer por cultura celular quer por inoculação no ratinho.

PCR - a especificidade e o valor preditivo positivo da PCR aproximam-se dos 100%; pode ser efectuada em vários líquidos corporais (sangue, LCR, urina, humor vítreo) e tecidos.

A histologia dos gânglios linfáticos é muito sugestiva e a demonstração de taquizoítos sugere infecção aguda; por outro lado, a demonstração de quistos contendo bradizoítos confirma apenas infecção prévia por este protozoário.

Tratamento

A) Indivíduos imunocompetentes

As formas linfadenopáticas não requerem tratamento específico, a menos que haja doença visceral ou os sintomas sejam severos e persistentes. A combinação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico, durante 2 a 4 semanas é a recomendada.

B) Indivíduos imunocomprometidos

O tratamento da toxoplasmose cerebral nos indivíduos infectados pelo VIH baseia-se na associação de fármacos; são considerados esquemas de primeira linha:

Pirimetamina – dose de indução 200 mg, seguida de 50-75 mg, po, id + Sulfadiazina 1 a 1.5 g, po, de 6/6h

Pirimetamina + Clindamicina 600 mg iv ou 450 mg po de 6/6h (nos doentes com intolerância ou história de alergia às sulfamidas)

O ácido folínico, na dose de 10-15mg/dia, deve estar incluído em todos os esquemas que utilizam a pirimetamina para prevenir a toxicidade medular induzida por este fármaco.

Associações alternativas:

Pirimetamina + Claritromicina (1g, po, 12/12h) ou Azitromicina (1000-1500 mg, po, id) ou Atovaquona (750 mg, po, 6/6h) ou Dapsona (100 mg, po, id).

A duração da terapêutica é de aproximadamente 4 a 6 semanas (ou até que seja documentada melhoria radiológica).

Todos os esquemas supracitados, apresentam toxicidade significativa, sendo muitas vezes necessário interromper o tratamento em 10% a 40% dos casos.

C) Situações particulares

Terapêutica da toxoplasmose ocular

Esquemas idênticos aos anteriores, a que se acrescenta corticoterapia sistémica quando exista lesão da mácula ou do nervo óptico; poderá ser necessária a vitrectomia.

Terapêutica da toxoplasmose na grávida

A identificação de infecção aguda materna necessita da instituição imediata de tratamento à mãe, ou seja, na mulher grávida e na ausência de envolvimento fetal o fármaco de escolha é a espiramicina na dose de 2-3g/dia (dividida em três doses), durante toda a gravidez. Esta terapêutica permite reduzir a incidência de infecção congénita em cerca de 60%.

Porque a espiramicina não atravessa a placenta e quando a infecção fetal está documentada o regime terapêutico recomendado é a combinação da sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico. A pirimetamina não deve ser utilizada nas primeiras 12 a 18 semanas de gestação pela teratogenicidade (nestas circunstâncias recomenda-se apenas a sulfadiazina, embora os dados relativos à sua eficácia sejam insuficientes).

Terapêutica da toxoplasmose congénita

Mantém-se a indicação de associação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico, embora os esquemas variem entre os vários centros:

Pirimetamina - dose de indução 2mg/kg/dia durante 2 dias, depois 1mg/kg/dia durante 2-6 meses; depois mesma dose 3xsemana e 0,5 - 1 mg/kg dias alternados + ácido folínico 5 mg dias alternados durante 6 meses (criança sem sinais de infecção) a 1 ano (com sinais de infecção).

Profilaxia

A profilaxia primária é recomendada nos indivíduos com infecção pelo VIH com linfócitos CD4+ < 100/mm³ e que apresentam serologia positiva para *T. gondii*. Os fármacos utilizados são o trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol-960mg/dia) ou a associação pirimetamina+dapsone.

A profilaxia secundária da toxoplasmose cerebral no contexto da infecção VIH é efectuada com pirimetamina (25mg/dia) + Sulfadiazina (2g/dia). Se inicialmente a profilaxia secundária era “ad eternum”, actualmente e após a introdução de novos fármacos mais potentes no arsenal terapêutico de combate à infecção (como os inibidores da protease) veio permitir recuperar (pelo menos parcialmente) o sistema imunológico mesmo em doentes severamente imunodeprimidos. Neste contexto, quando os linfócitos CD4+ são >200/mm³ e a carga viral se mantém indetectável por um período superior a 3 meses, a profilaxia pode ser suspensa. Da mesma forma, a profilaxia primária também pode ser suspensa se estas condições se mantiverem por um período > a 3 meses.

Prevenção

Uma vez que não existe uma vacina disponível, a prevenção assume particular importância na mulher grávida e no indivíduo imunocomprometido. A probabilidade de adquirir a infecção é reduzida se determinadas precauções forem tomadas como por exemplo: evitar a ingestão de carne mal cozinhada e de leite não pasteurizado; lavar bem todos os frutos e vegetais; evitar contacto com gatos; lavagem cuidadosa das mãos após a manipulação de carnes cruas, fezes de gatos, terras ou poeiras.

LEISHMANIOSE

Definição

A Leishmaniose (L) é causada por um Protózoario do Género *Leishmania* (Ordem *Kinetoplastida*), podendo assumir variadas síndromes clínicas. É endêmica nos trópicos e subtropicais e assume elevada importância a nível mundial, devido à sua expansão através das viagens, guerras e serviços humanitários intercontinentais e na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Os roedores, caninos, entre outros, são os reservatórios habituais da *Leishmania*, sendo o Homem um reservatório acidental. No Homem a leishmaniose visceral (LV), cutânea (C), e mucosa (M) resultam da infecção dos macrófagos; sistema fagocítico-mononuclear, pele e mucosa naso-oro-faríngea respectivamente.

Etiologia

A Leishmaniose é transmitida ao Homem pela picada de um mosquito (fêmea) do Género *Phlebotomus* (no velho continente) ou *Lutzomyia* (no novo continente - América). Contudo, existem ainda outras vias de transmissão que ocorrem mais raramente, nomeadamente através de transfusão sanguínea, prática de sexo anal, transmissão congénita e exposição ocupacional (adquirida em laboratórios).

É importante o conhecimento epidemiológico, zona geográfica e manifestações clínicas da doença. As espécies *Mayor* de *Leishmania* que causam doença humana dividem-se em 2 sub-géneros:

1-Sub-género *Leishmania*

-Complexo de *L. donovani*:

---*L. donovani* – L. V(também, L. C pós kala-azar e L. C do velho continente); existindo na China, sub-contidente indiano (Índia, Nepal e Bangladesh), no sudoeste da Ásia, Etiópia, Quênia, Sudão e esporadicamente na África sub-Sahariana.

---*L. infantum* – L. V (também, L. C do velho continente); existe na China, Ásia central e sudoeste, no este da Europa, África do norte, Etiópia, Sudão e esporadicamente no sub-Sahara Africano.

---*L. chagasi* – L. V (também, L. C do novo continente); existe na América central e sul.

-Complexo de *L. mexicana*:

---*L. mexicana* – L. C do novo continente (também, L. C difusa); existe no Texas, México e na América central e sul.

---*L. amazonensis* – L. C do novo continente (também, L. M, L. C difusa e L. V); existe no Panamá e na América do sul.

-*L. tropica*: - L. C do velho continente (também, L. V); existe em: Ásia central, Índia, sudoeste da Ásia, Turquia, Grécia, África do norte, Etiópia, Quênia e Namíbia.

-*L. major* – L. C do velho continente; existe em: Ásia central, Índia, sudoeste da Ásia, centro-oeste da Turquia, África do norte, Etiópia, Sudão e Quênia.

L. aethiopica – L. C do velho continente (também, L. C difusa); existe: Etiópia e Quênia.

2-Sub-género *Viannia*:

-*L. braziliensis* – L. C do novo continente (L M); existe: América do norte e sul.

-*L. guyanensis* - L. C do novo continente (L. M); existe na América do sul.

-*L. panamensis* – L. C do novo continente (L. M); existe em: América central, Venezuela, Colômbia, Equador e Peru.

-*L. peruviana* – L C do novo continente; existe no Peru.

Clínica

A L. V (Kala-azar) tem uma incubação de 3-8 meses, mas pode ser de 10 dias a 34 meses. O início pode ser súbito ou gradual. Classicamente apresenta-se com: febre, perda de peso, hepatoesplenomegália, linfadenopatias, anemia ou pancitopenia, hipergamaglobulinémia e raramente como hepatite aguda, bacteriémia e S. Guillan-Barré. A L.V é fatal se não tratada. A L.C pode variar entre uma lesão cutânea ulcerada localizada, a nódulos disseminados, com envolvimento mucocutâneo e visceral. É raro o envolvimento exclusivamente cutâneo com a infecção VIH. A L. M é caracterizada por uma infecção das membranas mucosas do nariz, boca, orofaringe e laringe, apresentando lesões desfigurantes.

Co-infecção L.V./VIH

Na co-infecção LV/VIH verifica-se sempre uma dúvida entre uma infecção primária e uma reactivação, uma vez que pode tratar-se, quer de uma infecção primária por *Leishmania* favorecida pela imunossupressão da infecção VIH, quer de uma infecção latente por *Leishmania* que é reactivada pela depleção imunológica. A LV promove a progressão clínica e o desenvolvimento de condições definidoras de SIDA aumentado a mortalidade dos doentes infectados por VIH. O risco de desenvolvimento de LV nas áreas endémicas é cerca de cem a mil vezes superior na infecção VIH. Esta última, também compromete a resposta terapêutica e aumenta a probabilidade de recidivas, pelo que facilmente se conclui que ambas as doenças exercem um efeito cumulativo na imunossupressão dos indivíduos afectados.

Nos últimos anos foi proposto, especialmente nos países do Sul da Europa, um ciclo de transmissão alternativo que inclui a partilha de seringas pelos utilizadores de drogas endovenosas (UDE). Representa, por um lado, um ciclo artificial, visto que as seringas substituem os mosquitos, sendo a metaciclogénese desnecessária uma vez que já ocorre transmissão das formas amastigotas e, por outro lado, trata-se de um ciclo antroponótico pois os UDE actuam como reservatório dos parasitas.

Actualmente, segundo a OMS, esta co-infecção atinge 35 países. Até ao início de 2001 foram reportados 1911 casos de co-infecção nos países do sudoeste da Europa, 8,3% dos quais em Portugal. Na bacia mediterrânica 25% a 70% dos casos de LV ocorrem em adultos co-infectados por VIH e 1,5% a 9,0% dos doentes com SIDA sofrem reactivações ou infecções primárias. O verdadeiro impacto da realidade desta co-infecção está provavelmente subestimado, uma vez que o facto de não ser uma doença definidora de SIDA condiciona a sua subnotificação.

Os doentes infectados com o VIH podem ter apresentações atípicas da doença. Em áreas endémicas como a França, aproximadamente 10% dos doentes com infecção VIH têm infecção assintomática por *Leishmania*. Nesta população, a LV é responsável por 7% a 23% dos casos de “febre de origem desconhecida”. Habitualmente manifesta-se em doentes com imunossupressão avançada, sendo a contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/mm³ em 77% a 90% dos casos.

Diagnóstico

Deve ser sempre considerado em doentes de áreas endémicas conhecidas e também em viajantes, emigrantes, militares e em doentes infectados com o VIH. O diagnóstico definitivo requer a demonstração do parasita (amastigotas), nos tecidos, por observação em microscopia ou pelo crescimento deste (promastigotas) em cultura em meio próprio para *Leishmania* como o meio

Novy-McNeal-Nicolle (através de biópsia de pele, punção-aspiração, incisão ou aspiração de bordos de úlceras, cutâneas ou mucocutâneas, medula óssea, biópsia ou aspiração de nódulos linfáticos) Em doentes com Kala-azar co-infectados com o VIH, os amastigotas podem encontrar-se em vários locais e tecidos como: lavado bronco-alveolar, líquido de derrame pleural, tecido de biópsia da faringe, estômago e ou intestino. Existem ainda outros métodos de diagnóstico como: serologia, testes cutâneos e PCR (sensibilidade de 90% e especificidade de 100% na L.V). O teste de detecção antigénica na urina (rK39), pode vir a constituir uma alternativa em doentes imunodeprimidos que não desenvolvam uma resposta humoral e na distinção entre formas activas e subclínicas.

A aspiração esplénica é considerado o método diagnóstico mais sensível, contudo não é uma prática isenta de riscos e complicações (inferiores a 1%). No entanto, o procedimento diagnóstico mais frequentemente utilizado para confirmação parasitológica é a aspiração de medula óssea, que poderá não demonstrar a presença de amastigotas, caso exista uma medula óssea hipoplásica como em situações de imunossupressão avançada.

Tratamento

-L.V (Kala-azar): 1ª linha

Imunocompetentes: Miltefosina na dose diária de 50mg ou 100mg, dependendo do peso (< 50 kg ou ≥50 kg, respectivamente) durante 28 dias ou Anfotericina B liposómica 3mg/Kg/dia e.v. do 1º ao 5º, depois ao 14º e ao 21º dia.

Imunodeprimidos: Anfotericina B liposómica (tratamento de eleição nos países da orla mediterrânica e na Índia- estado do Bihar) 4mg/Kg/dia e.v. do 1º ao 5º dia e depois ao 10º, 17º, 24º, 31º e 38º dia (dose total de 40 mg/kg).

Antimónio pentavalente (tratamento de escolha inicial em muitas zonas geográficas, quer em imunocompetentes, quer em imunodeprimidos) 20mg/kg/dia e.v. ou i.m. - 20 a 28 dias. Os doentes que não respondem ao curso inicial de tratamento, poderão responder a um segundo curso.

-L.V (Kala-azar): 2ª linha

Anfotericina B 0.5 –1,0mg/kg/dia e.v. - 8 semanas

Anfotericina B lipídica 3mg/kg/dia e.v.- 5 injeções (África Brasil e Europa)

Pentamidina 2- 4mg/kg/dia e.v. ou i.m.-15 dias

-L.V: adjuvantes terapêuticos:

Aminoglicosídeos 12 a 15mg/kg/dia e.v ou i.m.; Alopurinol (20mg/kg/dia oral- 30 dias), cetoconazol (600mg/dia oral- 4 semanas), itraconazol (200mg/dia oral- 4-8 semanas) e o Fluconazol 6mg/kg/dia oral- 30 dias ou 12mg/kg/dia- 30 dias em menores de 18 anos.

-L.C: 1ª linha

Antimónio pentavalente 20mg/kg/dia - 20 dias (é usado em todas as espécies mas, a dose ideal e a duração do tratamento varia de uma região para outra). Único fármaco eficaz para o tratamento das infecções por *L. braziliensis*.

-L.C: 2ª linha

Anfotericina B (alternativa à não resposta ao Antimónio pentavalente)

Cetoconazol 400 a 600mg/dia oral – 4 a 6 semanas (eficaz em aproximadamente 70% na *L.major* e na *L.panamensis*)

Pentamidina 2mg/kg/q.o d- 7 injeções ou 3mg/kg q.o.d- 4 injeções (*L. panamensis*, 1ª linha na Guiana Francesa – *L. guyanensis*)

Paramomicina tópica 2 vezes ao dia- 10 dias (*L.major*)
 Antimónio pentavalente intralesional 1 vez por semana- 5 injeções (*L. major*)
 Miltefosina 2,5mg/Kg/dia, 28 dias (eficaz na *L. panamensis* (taxa de cura de 91%), pouco efeito na *L. mexicana* e ineficaz na *L. braziliensis*)

-L. M.: 1ª linha

Antimónio pentavalente 20mg/kg/dia- 28 dias (em todas as espécies)

-L. M.: 2ª linha

Anfotericina B 0,5-1mg/kg /dia e.v. num total de 1,5 a 2g

Pentamidina 2 a 4mg/Kg e.v. ou i.m. uma a duas vezes semana

Prevenção e quimioprofilaxia

O melhor tratamento para a Leishmaniose é a prevenção, principalmente nos viajantes e militares, com o uso de barreiras anti-mosquitos (redes, roupa e cremes repelentes de insectos). O controlo dos vectores baseia-se na eliminação dos reservatórios.

Na co-infecção LV/VIH a cura clínica não significa evidência de cura parasitária, daí que seja importante a realização de quimioprofilaxia secundária, embora não existam, até ao momento esquemas profiláticos preconizados, bem como evidência de resultados que suportem a sua implementação e eficácia. Um dos esquemas que pode ser usado é a Anfotericina B liposómica 3 mg/kg, quinzenalmente ou mensalmente. A interrupção da quimioprofilaxia secundária, deve ser considerada nos doentes com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 350 células/mm³ sob terapêutica anti-retrovírica e nos que não tenham recidivas durante um período mínimo de um ano.

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMITIDAS (D.S.T.)

As doenças transmitidas através do contacto sexual (D.S.Ts) compreendem um vasto leque de infecções e as suas complicações.

Esta designação, proposta pela O.M.S. em 1975, abrange não só as clássicas doenças venéreas, mas ainda numerosas outras, de etiologia vírica, parasitária e por *Chlamydia* spp.

Perante a suspeita de uma D.S.T., os seguintes aspectos devem ser investigados: data do provável contágio; orientação sexual e nº de parceiros; história de outras D.S.Ts.; método de contracepção e uso recente de antibióticos.

No exame objectivo procurar detectar sempre: corrimento uretral/cervical; adenopatias; inflamações ou ulcerações anais/genitais e estigmas de Sífilis secundária.

Importa ter a noção que uma D.S.T. constitui factor de risco para as restantes. O tratamento deve ser específico, tendo como objectivos: a cura microbiológica; o alívio dos sintomas e sinais e a prevenção das sequelas e transmissão. A educação do doente, atendendo à sua vivência sócio-cultural, deverá fazer parte integrante da abordagem destas situações. A notificação é um passo importante na epidemiologia das D.S.Ts.

O diagnóstico laboratorial é considerado relevante, porque:

- É frequente a sobreposição de sinais e sintomas;
- Há grande probabilidade de co-infecção;
- As manifestações e a evolução clínica nos imunodeprimidos podem ser atípicas;
- Tem maior impacto na notificação e intervenção epidemiológica.

É recomendado, perante uma D.S.T. que se manifeste por ulceração / pápula / nódulo, acompanhada ou não de adenopatia, requisitar por rotina os seguintes exames complementares: teste serológico para Sífilis (e se adequado a Pesquisa de *T. pallidum* em microscopia de fundo escuro ou pela técnica de Imunofluorescência Directa); pesquisa de antígenos do Vírus Herpes; exame directo e cultura em meios selectivos para Herpes e *H. ducreyi*.

O teste de rastreio da infecção VIH deve ser sempre oferecido, mas efectuado apenas depois de obtido o consentimento esclarecido da parte do doente.

O diagnóstico clínico é importante na primeira abordagem do doente, orientando a metodologia dos testes laboratoriais a pedir e o tratamento a instituir. Resumem-se no quadro seguinte algumas das características clínicas que nos poderão ajudar na distinção as D.S.Ts, caracterizadas por se apresentarem com ulceração mais frequentes na nossa prática clínica.

	SÍFILIS	HERPES GENITAL	LINFOGR. VENÉR.	CANCRÓIDE	
Período de incubação (média em dias)	21	4	21	6	
Lesão de inoculação (aspecto)	Pápula / úlcera	vesículas	inaparente, ou pápula / vesícula	úlceras	
Nº de lesões	única	múltiplas	única	1-3	
Bordos	definidos	eritematosos	variáveis	indefinidos	
Sensibilidade dolorosa/ /prurido	indolor	pródromos com ardor / prurido	variável	dolorosa	
Enduração	fixa cartilaginosa	não tem	não tem	não tem	
Adenopatias	pouco exuberantes	no 1º episódio	moles, flutuantes exuberantes	pouco	

DOENÇAS CARACTERIZADAS POR ÚLCERAS GENITAIS

SÍFILIS

Agente etiológico-*Treponema pallidum*.

Diagnóstico- Fundamenta-se em métodos considerados definitivos (exames directos) e métodos presuntivos, consistindo estes na associação de dois testes serológicos.

Exames directos - Em Microscopia de fundo escuro ou por Imunofluorescência directa.

Testes serológicos - 1) Não treponémicos (VDRL ou RPR), importantes como "screening" e para seguir a evolução. 2) Treponémicos (FTA-ABS, TPHA), reservados para confirmação de positividade dos testes não treponémicos.

Tratamento: A Penicilina mantém-se o antibiótico de referência, devendo o controlo ser muito rigoroso em caso de tratamentos alternativos. Os regimes orais estão associados a baixa adesão do doente ao tratamento.

Sífilis precoce:

- Penicilina benzatínica: 2.400.000 U IM em dose única.
- Doxiciclina: 100 mg de 12-12 h durante 14 dias.
- Tetraciclina: 500 mg de 6-6 h durante 14 dias.
- Ceftriaxona: 1g IM durante 10 dias.
- Azitromicina: 2g em dose única.

A observação clínica e o seguimento serológico impõem-se durante um ano com periodicidade semestral. Com a persistência dos sinais e a ausência de declínio de duas titulações aos 6 meses, deve-se proceder à realização de punção lombar.

Sífilis latente com evolução > 1 ano, duração desconhecida ; gomas ou Sífilis Cardiovascular:

- Penicilina benzatínica: 7.200.000 U IM (2.400.000 U por 3 semanas consecutivas)
- Doxiciclina: 100 mg de 12-12 h durante 30 dias.

O estudo do LCR está indicado especialmente se presentes:

- Sintomas ou sinais neurológicos e/ou oftalmológicos.
- Evidência de Sífilis terciária activa (gomas ou aortite).
- Título de VDRL > 1:32 no soro.
- Seropositividade HIV com CD4 <350 e ou sífilis latente tardia ou de duração desconhecida.
- Falência terapêutica.

Neurosífilis:

- Penicilina G cristalina 3 a 4.000.000 U de 4-4 h EV durante 10-15 dias.
- Penicilina Procaínica – 2,4.000.000 U IM/dia associada a Probenecid - 500 mg de 6-6 h durante 10-15 dias.
- Ceftriaxona- 2g EV /dia durante 14dias.

Nota: a adição de Penicilina Benzatínica (três doses de 2.400.000 U IM administradas semanalmente) após os regimes anteriores é aconselhada por muitos Autores.

Os doentes com sífilis ocular (e segundo alguns autores, também, a do aparelho auditivo e a aortite em actividade) devem ser tratados de acordo com as recomendações para a Neurosífilis.

Nos casos em que se evidencie pleocitose antes do tratamento, deve ser repetida a PL semestralmente até a celularidade ser normal. Na ausência de normalização aos dois anos de controlo, está indicado fazer um retratamento.

Sífilis em doente HIV positivo:

Está documentada a associação epidemiológica entre Sífilis e infecção HIV, tal como com outras D.S.Ts. com ulcerações, admitindo-se mesmo o seu efeito facilitador relativamente à infecciosidade do HIV. Assim a todos os doentes com Sífilis deve ser proposto o rastreio da infecção HIV.

Constata-se uma notável modificação da sua história natural, sendo aparente maior número de recaídas nos já previamente tratados, maior incidência de neurosífilis sintomática numa fase precoce da doença e de formas pouco habituais (por ex. as uveítes). Nestes doentes as dificuldades diagnósticas estão acrescidas, já que pode existir uma falta de resposta humoral específica capaz, e a coexistência de outras infecções, aumenta os falsos positivos biológicos.

É ainda grande a controvérsia quanto ao tratamento da Sífilis nos HIV+. No entanto, segundo o C.D.C., não existe necessidade de empregar outros esquemas terapêuticos para além dos habitualmente recomendados, desde que a vigilância (VDRL) esteja garantida aos 3, 6, 9 12 e 24º mês de tratamento e, nos casos de neurosífilis, manter o controlo da pleocitose no líquido cefalorraquídeo com punções lombares repetidas cada 6 meses, até se atingir a normalidade. Se decorridos 2 anos pós-terapêutica, a pleocitose se mantiver, deve-se tentar excluir outras etiologias e considerar um retratamento.

Sífilis na gravidez:

Todas as grávidas deverão ser rastreadas no 1º trimestre e, em zonas de grande endemia ou nas mulheres pertencentes a grupos de risco, deverá ser repetido no 3º trimestre e no parto.

Deve tratar-se a mulher grávida com Penicilina em regime apropriado ao estágio de Sífilis diagnosticado. Não existem alternativas fiáveis, em caso de alergia deve-se recorrer à dessensibilização. Recomenda-se um "follow-up" mensal até ao termo da gravidez para detectar necessidade de retratamentos.

HERPES GENITAL

Agente etiológico- Vírus Herpes Simplex tipo II (VHS-2) em 70-80% e tipo I (VHS-1) em 20-30 % dos casos, estando quase sempre o VHS-2 associado aos episódios recorrentes.

Diagnóstico: Nos doentes sintomáticos a identificação do HSV em cultura é o mais desejável, contudo nas infecções recorrentes a cultura do vírus é pouco sensível, havendo necessidade de associar testes de detecção de DNA.

A Pesquisa directa de antígenos no conteúdo das vesículas por P.C.R ou pela aplicação de anticorpos monoclonais específicos são ainda as técnicas disponíveis em muitos laboratórios.

A histologia e mesmo o exame directo com coloração pelo Giemsa e Wright podem sugerir o diagnóstico em casos onde há indicação para biopsar.

A detecção de anticorpos séricos específicos para o VHS-1 e VHS-2 e diferenciação de classe IgM e IgG podem ter importância no diagnóstico da primo-infecção e em epidemiologia (determinação do risco de infecção de parceiro).

Tratamento:

O herpes genital é uma infecção recorrente e incurável. Os anti-víricos controlam parcialmente os sinais e sintomas quando administrados por via sistémica no primeiro episódio clínico, nos episódios recorrentes ou como terapêutica supressiva diária. Contudo, o vírus mantém-se latente e parece não existir influência significativa sobre a frequência e gravidade de recorrências posteriores à descontinuação da medicação.

No 1º episódio de herpes genital:

Aciclovir- 400 mg 3 vezes ao dia durante 7 a 10 dias, ou
 Aciclovir- 200 mg 5 vezes ao dia durante 7 a 10 dias, ou
 Famciclovir- 250 mg 3 vezes ao dia durante 7 a 10 dias, ou
 Valaciclovir- 1g 2 vezes ao dia durante 7 a 10 dias

Em caso de cura clínica incompleta pode prolongar-se o tempo de tratamento e, na presença de proctite, as doses podem ser mais elevadas, por ex: Aciclovir- 400 mg 5 vezes ao dia.

Em Infecções de grande gravidade:

Aciclovir: 5-10 mg/kg EV de 8-8 h durante 2-7 dias, seguida de terapêutica oral até completar 10 dias ou resolução clínica.

Episódios recorrentes:

Iniciar o tratamento durante a fase de pródromos com Aciclovir oral 400 mg 3 vezes, 200 mg 5 vezes, 800 mg 2 vezes/dia ou Famciclovir 125 mg 2 vezes/dia ou Valaciclovir 1g/dia, durante 5 dias.

Se as recorrências forem incapacitantes e em número superior a 6/ano está indicado fazer terapêutica supressiva diária, durante períodos de 6 a 12 meses, com Aciclovir na dose de 400 mg 2 vezes/dia; Famciclovir 250 mg 2 vezes/dia ou Valaciclovir 250 mg 2 vezes dia ou 500 a 1000 mg em dose única diária.

Herpes genital durante a gravidez

De um modo geral deverão receber tratamento com aciclovir endovenoso ou oral as grávidas que se encontrarem em perigo de vida por infecção disseminada ou cujo primeiro episódio clínico tenha ocorrido durante a gravidez e as afectadas por recorrências graves .

Perante evidência clínica de infecção activa à data do parto, este deve fazer-se por cesariana.

CANCRO MOLE (OU CANCRÓIDE)

Agente etiológico- *Haemophilus ducreyi*.

Diagnóstico: O isolamento do *H. ducreyi* é muito difícil, pelo que a combinação da clínica e a coloração pelo Gram do exsudado colhido na base da úlcera e das adenopatias, mostrando grande nº de cocobacilos Gram negativos, na ausência de outros agentes etiológicos, é geralmente a base do diagnóstico.

Tratamento:

Azitromicina - 1g em dose única, ou
 Ceftriaxona - 250 mg IM em dose única, ou
 Ciprofloxacina - 500 mg de 12-12 h durante 3 dias*, ou
 Eritromicina base - 500 mg de 6-6 h durante 7 dias

*Contraíndicada na mulher grávida, a amamentar e em doentes com idade <16 anos.

Deve-se reexaminar o doente 3 a 7 dias após o início da terapêutica, pois deve ocorrer melhoria sintomática ao 3º dia e objectiva ao 7º dia. Nos doentes imunodeprimidos infectados VIH, a cicatrização pode ser mais arrastada, sendo de admitir o prolongamento do tempo de antibioterapia, conforme a evolução clínica. Na presença de linfadenopatias com flutuação pode haver necessidade de drenagem.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

Agente etiológico — *Chlamydia trachomatis* serotipos L1, L2, L3

Diagnóstico: por pesquisa directa de antígenos em amostras colhidas no local de lesão, ou por aspirado das adenopatias e cultura em meios especiais para Clamidia. Os testes serológicos com identificação de anticorpos séricos específicos pela técnica de IF, fixação do complemento e ELISA são, na prática, os mais acessíveis.

Tratamento:

- Doxiciclina – 100 mg de 12-12 horas durante 21 dias, ou
- Eritromicina - 500 mg de 6-6 horas durante 21 dias

A aspiração do pus das grandes adenopatias com flutuação pode prevenir a formação de úlceras e cicatrizes.

URETRITES/CERVICITES PURULENTAS

A documentação de uretrite/cervicite é essencial quando os doentes se queixam de disúria, já que, pode ter outra etiologia tratável, não transmitida por sexo, e, portanto com abordagem terapêutica e epidemiológica diferente.

Se não for bem evidente a presença de corrimento muco-purulento, deve-se prosseguir com a pesquisa de leucócitos por fita de estearase e, sempre que possível, com o exame microscópico da primeira urina do dia.

A presença de exsudado mucopurulento sugere infecção por Gonococo ou *Chlamydia* spp, não se devendo contudo menosprezar a *Trichomonas vaginalis*, pelo que se deve dar a maior atenção à necessidade de efectuar o ex. a fresco do exsudato o mais rapidamente possível. Se houver identificação, no ex. directo ou em cultura, do Gonococo o tratamento é o mesmo que o recomendado a seguir para a gonorreia não complicada, incluindo o co-tratamento para Clamidia.

O tratamento empírico de sintomas sem documentação de uretrite é apenas recomendado para doentes de alto risco para DSTs, em que a probabilidade de comparecerem em posteriores avaliações seja baixa.

Se eventualmente o exame a fresco revelou a presença de *Trichomonas*, o tratamento recomendado é o Metronidazol - 2 g oral em dose única ou 500 mg 2 vezes/dia durante 7 dias (contra-indicado no primeiro trimestre da gravidez).

Nos casos de uretrites recorrentes/persistentes, admite-se a reexposição ou incumprimento da terapêutica. Deve-se considerar o retratamento sob observação directa e insistir na notificação e tratamento concomitante dos parceiros. Se as hipóteses de incumprimento ou reexposição forem pouco prováveis, recomenda-se em geral, o tratamento empírico com Metronidazol - 2 g oral em dose única, associado a 7 dias de eritromicina.

GONORREIA (OU BLENORRAGIA)

Agente etiológico: *Neisseria gonorrhoeae* .

Diagnóstico: Deve basear-se no exame directo com coloração pelo Gram (a presença de diplococos Gram negativos intracelulares é muito sugestivo) e cultura do corrimento uretral ou endocervical colhido o mais profundamente possível, seguido de antibiograma. A colheita tem de ser efectuada no laboratório, dada a necessidade de inoculação imediata, ou então dispor de meio de transporte adequado.

Nas formas disseminadas, deve-se colher também sangue e amostras das lesões cutâneas e/ou do derrame articular para cultura.

Tratamento:

Em assintomáticos e naqueles com infecções mucosas não complicadas:

- Ceftriaxona 125 mg IM - dose única.
- Cefixime 400 mg oral – dose única.
- Ciprofloxacina 500mg, ofloxacina - 400 mg ou levofloxacina 250 mg, orais em dose única.

A qualquer dos regimes anteriores deverá ser associado Azitromicina em dose única de 1 g ou Doxiciclina 100 mg 12-12 h durante 7 dias, para tratamento presuntivo de infecção por Clamídia, se esta não tiver sido excluída.

Na Gonococémia:

Iniciar o tratamento em internamento com terapêutica parentérica:

- Ceftriaxona 1 g IM ou EV cada 24 h, ou
- Cefotaxime 1 g EV cada 8 h, ou
- Espectinomicina 2 g IM cada 12 h

Após resolução dos sintomas poderá completar o tratamento com antibióticos orais, de acordo com o teste de sensibilidade aos antibióticos, até perfazer 7 dias, por ex:

- Cefixime 400 mg cada 12 h.
- Ciprofloxacina 500 mg cada 12 h.

Nota: os doentes devem ser examinados no sentido de excluir envolvimento meníngeo ou endocárdico, situações que requerem doses mais elevadas e por via endovenosa, mantida.

URETRITE/CERVICITE POR *CHLAMYDIA*

Agente etiológico — *Chlamydia trachomatis*

As *Chlamydias trachomatis* originam diversas doenças cujas manifestações se sobrepõem, em grande medida, às causadas pelo Gonococo.

Actualmente são uma das principais causas de uretrite não gonocócica e de epididimite, no sexo masculino, e de cervicite e doença inflamatória pélvica, no sexo feminino.

Na mulher, são particularmente preocupantes, pois a lenta e silenciosa ascensão para quadros de endometrite e salpingite, leva a atrasos no seu reconhecimento, sendo frequente o diagnóstico ocorrer à posteriori, aquando da investigação de situações de infertilidade por obstrução tubar.

É a causa mais importante, de infertilidade adquirida, sendo fácil compreender os elevados custos que daí advêm.

Diagnóstico: Uma vigorosa zaragatoa uretral e endocervical permitirá a colheita de células, destinadas quer a exames directos, quer a culturas em linhas celulares adequadas. O exame directo mais frequentemente utilizado consiste na aplicação de anticorpos monoclonais específicos marcados com fluoresceína, e que vão permitir detectar a presença de eventuais inclusões intracelulares. No entanto, à medida que os testes de amplificação de DNA, aplicáveis também à urina, vão adquirindo maior sensibilidade e especificidade, a tendência é para a sua aplicação em larga escala.

A detecção de anticorpos séricos tem interesse apenas nas infecções profundas, como sejam as salpingites.

Tratamento:

- Azitromicina - 1g em dose única, ou
- Doxiciclina – 100mg de 12-12 h durante 7 dias, ou
- Eritromicina base - 500 mg de 6-6 h durante 7 dias, ou
- Eritromicina etilsuccinato- 800 mg de 6-6 h durante 7 dias, ou
- Ofloxacina - 300 mg de 12-12 h durante 7 dias, ou

- Levofloxacin – 500 mg por dia durante 7 dias

EPIDIDIMITE AGUDA

Nos heterossexuais com idade inferior a 35 anos, estará em causa, com grande probabilidade, a *N. gonorrhoeae* e/ou a *Chlamydia trachomatis*, mas nos os homossexuais devem terse também em conta os microrganismos de origem entérica, nomeadamente a *Escherichia coli*.

Após colheita de zaragatoa uretral e urina para exames directos e culturais deve iniciar-se o tratamento empírico: Ceftriaxona 250 mg IM ou Cefixime 400 mg oral em dose única, associada a Azitromicina 2g oral, também em dose única ou seguida de Doxiciclina 100 mg de 12-12 h, durante 10 dias. . Em caso de suspeita de infecção por microrganismos de origem entérica poder-se-á optar por receitar a Ofloxacin 300mg de 12-12h ou a Levofloxacin 500mg/dia durante 10 dias.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

Sendo difícil distinguir a responsabilidade isolada do Gonococo na infecção ascendente, dos outros agentes mais frequentes, nomeadamente a Clamidia (que se pode associar em mais de 50% das gonorreias) e germens da flora vaginal, as recomendações para o tratamento inicial são:

- 1-Doxiciclina 100 mg EV/oral cada 12 h + Cefoxitina 2g EV cada 6 h, durante 2 semanas.
- 2- Clindamicina 900 mg EV cada 8h + Gentamicina 1,5 mg/kg IM ou EV cada 8 h. Continuar, após a melhoria clínica com Clindamicina 450 mg oral de 6-6 h até completar os 14 dias ou com doxiciclina 100 mg cada 12 h logo que seja possível a via oral.
- 3- Levofloxacin 500 mg EV ou oral/dia + metronidazol 500 mg EV ou oral cada 8 h.
- 4- Ciprofloxacilina 200 mg EV + Doxiciclina 100 mg Ev ou oral de 12-12 h + Metronidazol 500 mg EV cada 8 h durante 14 dias.

CUIDADOS DE SAÚDE EM VIAJANTES

O turismo é actualmente uma das indústrias mais pujantes. O progressivo esgotamento dos destinos turísticos clássicos e o gosto pela aventura conduzem o viajante para regiões cada vez mais exóticas, com o conseqüente agravamento dos riscos decorrentes dessas deslocações.

Cerca de 50% dos viajantes tem um qualquer problema de saúde no decorrer da deslocação, sendo a diarreia a ocorrência mais frequente. Muitos destes "acidentes de percurso" são facilmente evitáveis através de medidas simples e de fácil execução por um viajante convenientemente elucidado. Presentemente, apenas uma minoria dos viajantes procura o conselho dum médico previamente à deslocação, e habitualmente fá-lo poucos dias antes da partida, não deixando tempo para uma correcta actuação. Se sofrer de qualquer doença crónica (cardíaca, pulmonar, renal, diabetes, em especial a insulino dependente) terá ainda mais motivos para se aconselhar antes de viajar.

O viajante previdente leva consigo um pequeno *stock* de medicamentos básicos (a definir individualmente) para fazer face a problemas banais: febre, cefaleias, infecções respiratórias, diarreia, alergias, queimaduras solares.

A diarreia do viajante previne-se com medidas de higiene pessoal e alimentar rigorosas. Preconiza-se o consumo exclusivo de água de boa qualidade e a preferência por bebidas engarrafadas e por alimentos cozinhados recentemente. Deve evitar-se a água e os cubos gelo de origem duvidosa, os gelados e o leite não pasteurizados, alimentos consumidos crus (atenção aos mariscos e saladas), legumes e frutos consumidos com casca. Para muitos viajantes e em certos locais remotos, estas regras são por vezes de difícil aplicação.

Para a eventualidade de adoecer com diarreia, o viajante deve estar bem informado acerca das normas a adoptar para o seu tratamento: medidas simples de reidratação por via oral que, no adulto (na criança são necessários especiais cuidados), pode ser efectuada com os sais (ORS - Oral Rehydration Salts) preconizados pelo Organização Mundial de Saúde e vendidos nas farmácias de um grande número de países, ou com sumos de fruta, água ou chá açucarados a que se junta uma pitada de sal. Nos casos mais graves pode ser necessário um antibiótico (geralmente uma quinolona fluorada ou Azitromicina) ou um medicamento que diminua o número de dejectões (Loperamida), que deverão fazer parte da "mini-farmácia" que acompanha o viajante.

Para além de constituir uma excelente oportunidade para actualizar o calendário vacinal, outras vacinas podem ser necessárias, tendo em consideração o destino, o tempo de permanência e as características do viajante. As vacinas contra a febre amarela, as hepatites B e A, a febre tifóide, a raiva, a doença meningocócica e a encefalite japonesa podem justificar-se em circunstâncias particulares. A vacina contra a cólera não está indicada na generalidade dos viajantes.

São raros os países que exigem um certificado internacional de vacinação contra a febre amarela aos viajantes originários de Portugal, embora esta vacina se aconselhe vivamente a todos os que se desloquem para a África equatorial ou para a bacia amazónica na América do Sul.

A malária (ou paludismo) é uma doença potencialmente grave que, com alguma frequência, atinge os viajantes e que pode ser prevenida através da administração de medicamentos, alguns deles apenas disponíveis nas farmácias dos Hospitais Centrais. As dificuldades e a controvérsia na escolha destes medicamentos (devido às resistências do parasita) realçam a importância das outras normas de protecção individual. Sendo a doença transmitida pela picada de mosquitos, medidas como a aplicação de repelentes de insectos, o uso de vestuário adequado ou a utilização de mosquiteiros com redes impregnadas de insecticida sempre que dormir em habitações de menor qualidade e em zonas rurais, são essenciais. Todavia, estas medidas preventivas podem, esporadicamente, ser ineficazes; sendo assim, todo o viajante que adoça com febre após permanência em zona palustre deve procurar ajuda médica.

O turismo sexual deve ser condenado e, logo que possível, eliminado. Entretanto, todo o viajante deve estar correctamente informado do risco de aquisição das doenças de transmissão sexual e do modo de as prevenir. Divulgar a prática do sexo seguro, generalizando o uso dos métodos barreira, como os preservativos, é uma medida universalmente recomendada.

Verificar antecipadamente o estado dos seus dentes e, se usar óculos graduados, não se esquecer de levar um par de reserva. Se utilizar aparelhos electrónicos (auditivos e outros) levar consigo pilhas suplementares.

Finalmente, se não estiver protegido por um seguro de saúde, é uma atitude previdente a realização de um seguro de viagem que inclua a evacuação, especialmente nas deslocações para países em que os cuidados de saúde locais não sejam ainda os melhores.

Antes de partir o viajante deve consultar com a devida antecedência (1 mês será em regra suficiente) o seu médico de família; se por qualquer motivo ele sentir dificuldades nos conselhos a prestar, seguramente o enviará a uma consulta de Medicina do Viajante.

INFECÇÃO HOSPITALAR

DEFINIÇÃO

Infecção Hospitalar, também designada por **Infecção Nosocomial** e, actualmente, parte integrante do problema mais geral que representa as **Infecções em Cuidados de Saúde**, é a diagnosticada no doente internado numa instituição hospitalar, que não estava presente, nem em incubação, à data da admissão.

Em 1984, uma comissão de peritos do Conselho da Europa, estende esta definição às infecções contraídas pelos profissionais de Saúde, como consequência do normal desempenho da sua actividade.

Presentemente e com a tendência para internamentos de curta duração, tratamentos em hospitais de dia e mesmo uma maior intervenção dos cuidados prestados em ambulatório, defende-se o conceito de infecção associada aos cuidados de Saúde.

INTRODUÇÃO

A Infecção Hospitalar é certamente tão antiga quanto a instituição hospitalar, que já existiria na Antiguidade. Decerto as Legiões Romanas teriam já espaços organizados, onde tratavam os feridos de guerra. É contudo na Idade Média que os hospitais surgem com mais semelhanças com o conceito que deles temos actualmente. De início associados a conventos, eram sobretudo religiosos(as) que neles desenvolviam a sua actividade.

Começaram por ser essencialmente destinados a recolher e tratar pobres, ou indigentes, que não tinham recursos, pois as classe média e alta eram habitualmente tratados na sua residência onde o médico se deslocava.

A primeira noção de “**hospitalismo**” deve-se a James Simpson no Sec. XIX. Comparando os doentes que tinham sofrido amputações no hospital da Universidade de Edimburgo, com os que tinham sido submetidos ao mesmo tipo de intervenção e tratados em casa, constatou diferenças significativas na mortalidade pós operatória.

É necessário referir que nesta altura tanto a higiene das instalações como os cuidados prestados aos doentes, estavam longe do que actualmente consideramos.

Ignaz Semmelweis (1848) observava que, na Maternidade do Hospital da Universidade de Viena, os partos efectuados por parteiras complicavam menos frequentemente que os realizados por médicos ou estudantes de Medicina, deduzindo que o facto dos segundos efectuarem outras tarefas (nomeadamente autópsias) imediatamente antes dos partos sem quaisquer cuidados de higiene das mãos seria a causa. Introduz então uma metodologia inovadora a desinfectação das mãos com uma solução clorada.

Florence Nightingale demonstra posteriormente a importância da higiene na prevenção da infecção. Outros avanços se devem depois a Pasteur, que lança as bases da bacteriologia e Lister que introduz o conceito de antissépsia.

A descoberta dos antibióticos vem revolucionar o tratamento das doenças infecciosas, mas também a falsa noção de que seriam panaceia para todas as situações deste foro, o que leva a descuidar as práticas preventivas.

A necessidade duma organização racional do controlo da infecção, surge nos anos 50 com o aparecimento de estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina, embora se adoptassem então medidas fundamentalmente de controlo ambiental e de vigilância apenas quantitativa.

É na década de 70 que se centra a prevenção nos cuidados prestados no doente. O estudo SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control), realizado nos E. U., demonstra que, com estas práticas, é possível prevenir 1/3 das infecções adquiridas no hospital e que seria

provavelmente possível evitar outra terça parte com medidas mais específicas orientadas para os grupos de risco.

A evolução tecnológica das últimas décadas do Séc. XX, os avanços na terapêutica e sobretudo nas técnicas de suporte de vida e o facto de assim, se tratarem doentes cada vez mais graves e mais fragilizados, mas também o recurso mais frequente a técnicas invasivas, são motivos que condicionam uma mudança no espectro microbiológico da infecção nosocomial melhor fundamentado em técnicas de diagnóstico mais evoluídas.

Por outro lado, o uso indiscriminado de antimicrobianos, aliado ao aparecimento de novos fármacos, induziu a produção de estirpes multirresistentes, com que hoje em dia nos confrontamos, chegando mesmo a num caso ou outro, haver dificuldades na escolha duma alternativa terapêutica antibiótica eficaz.

EPIDEMIOLOGIA

Pela sua frequência, morbidade mortalidade e custos a Infecção Hospitalar é um importante problema de saúde pública.

Nos países desenvolvidos estima-se em 5 a 10 % o número de doentes que desenvolvem uma infecção durante a sua estadia no hospital. Incidências mais elevadas são conhecidas em hospitais de países subdesenvolvidos ou em vias de desenvolvimento.

O risco de contrair uma infecção nosocomial não é necessariamente o mesmo em todas as áreas do hospital. Logicamente a área de cuidados e as características do doente condicionam a incidência das infecções que aí ocorrem. Maiores incidências são de esperar (chegando a atingir os 50%) em Unidades de Cuidados Intensivos, onde os doentes são submetidos a métodos mais invasivos de tratamento (ventilação mecânica, traqueostomia), as situações clínicas são mais graves e os tempos de internamento mais prolongados.

LOCALIZAÇÃO DA INFECCÃO

As infecções mais frequentes são habitualmente as infecções do tracto urinário, as infecções da ferida cirúrgica, as infecções respiratórias e as bacteriémias. Como daqui se depreende nem todas têm a mesma gravidade. Se uma infecção urinária pode ser facilmente tratável, já as infecções que surgem em próteses por exemplo obrigam a reintervenção cirúrgica e por vezes a soluções que implicam incapacidades permanentes (amputações).

Uma das consequências imediatas da Infecção Hospitalar é o prolongamento da estadia hospitalar que em média se calcula entre mais 5 a 10 dias. A mortalidade nos doentes em média duplica e situações como a pneumonia nosocomial têm taxas de mortalidade da ordem dos 25 a 50 % dependendo da etiologia e condição do doente.

Todos os estudos até hoje efectuados demonstram que os custos, quer directos quer indirectos associados às Infecções Hospitalares são consideráveis e contribuem para as dificuldades financeiras da área dos cuidados de Saúde. Este é um dos argumentos que justificam plenamente a implementação de um programa de vigilância e controlo da Infecção Nosocomial.

VIAS DE TRANSMISSÃO DA INFECCÃO HOSPITALAR

A maioria das infecções nosocomiais (cerca de 80%) têm origem na flora saprófita sobretudo muco-cutânea do doente. Dois grandes grupos de factores predispõem a este tipo de “auto-infecção”. Os factores endógenos, condições subjacentes ao próprio doente e os factores exógenos, procedimentos invasivos de diagnóstico ou terapêutica que implicam rupturas desta barreira cutâneo-mucosa, levando a um desequilíbrio entre as defesas do hospedeiro e a invasibilidade da flora saprofítica.

Dentre os factores intrínsecos destacam-se:

- A idade do doente – As idades extremas de vida – RN e idosos são mais vulneráveis.

- As doenças de base – A DPOC, a cirrose hepática, insuficiência renal, neoplasias e diabetes podem predispor a situações infecciosas.
- A imunodeficiência – congénita ou adquirida (SIDA) e ainda as terapêuticas imunodepressoras.
- Traumatismos, queimaduras e doenças da pele ou mucosas

Dos factores extrínsecos

- Os catéteres intravasculares frequentemente na origem de bacteriémias.
- As sondas vesicais génese de infecções do tracto urinário.
- A ventilação mecânica implicada na designada pneumonia associada ao ventilador e sinusites.
- Um conjunto de procedimentos invasivos desde a cirurgia, a endoscopia e os procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com introdução de sondas intraluminais.

É necessário considerar também as modificações a esta flora comensal que ocorrem durante a hospitalização condicionadas por alterações das mucosas e da pele e ainda pela pressão selectiva dos antibióticos, favorecendo a multiplicação dos microrganismos multirresistentes.

Como já referido outra das possibilidades de um doente contrair uma infecção hospitalar é exógena - de um doente para outro, dos trabalhadores de Saúde para os doentes ou através do ambiente inanimado.

A via de transmissão mais comum é a chamada infecção cruzada e as mãos dos prestadores de cuidados são sem dúvida o veículo mais habitual. A infecção cruzada é responsável por cerca de 10 -20% das infecções nosocomiais.

Os dispositivos médicos contaminados (termómetros, endoscópios, eléctrodos) são também veículos de transmissão, o contacto interpessoal, através das habituais vias de transmissão conhecidas para as doenças infecciosas: fecal-oral, via aérea ou gotículas.

Daqui se depreende que é importante que as instituições disponham de:

- Um adequado número de prestadores de cuidados em relação com o número de doentes internados.
 - O número de doentes internados em cada enfermaria não exceda aquele que está indicado, também de acordo com a patologia de que são portadores e respeitando a distância entre as camas.
- Estrutura física adequada, nomeadamente a disponibilização e localização dos lavatórios para que os prestadores de cuidados possam fazer uma adequada higiene das mãos.

Dois situações são também de ter em conta, as infecções sazonais, que podem ser transmitidas pelos prestadores de cuidados ou mesmo pelas visitas aos doentes e os portadores são de microrganismos que podem estar na origem de surtos de infecções nosocomiais.

O ambiente inanimado é um veículo pouco comum de infecção (menos de 5% das infecções adquiridos no hospital serão devidos a problemas deste âmbito). O ar, a água, os alimentos e até mesmo os medicamentos ou os desinfectantes podem estar contaminados.

Os principais microrganismos implicados na contaminação do ar são a *Legionella* spp. frequentemente ligada às instalações de ar condicionado, o *Aspergillus* spp e outros fungos filamentosos microrganismos a ter em consideração quando decorrem ou recentemente aconteceram obras em locais próximos, e a *Nocardia* spp, todos patógenos a temer particularmente em doentes imunocomprometidos, transplantados ou com neoplasias particularmente as do foro hematológico.

Se a água de consumo raramente estará implicada, na transmissão de infecções, o mesmo se não passa com piscinas de hidroterapia ou outras em que *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Legionella* são os mais frequentes contaminantes.

ETIOLOGIA

Os agentes implicados nas infecções nosocomiais variam muito consoante o local da infecção, a via de transmissão e os procedimentos efectuados.

Nas últimas décadas do Séc. XX assistiu-se ao longo do tempo a uma variação dos microrganismos mais frequentemente implicados nas infecções nosocomiais, que se ficou a dever, fundamentalmente, a uma incorrecta utilização dos antibióticos.

Na era pré-antibiótica a maioria das infecções nosocomiais eram causadas predominantemente por cocos Gram positivos (*S. Pyogenas* e *S. Aureus*). Nos anos 60 e 70, com o advento dos antibióticos anti-estafilocócicos são os Gram negativos que passam a ocupar um lugar de destaque nestas infecções.

Com a utilização de antimicrobianos de largo espectro, durante os anos 80 e 90, regressam os Gram positivos, mas com múltiplas resistências adquiridas, bem conhecidas actualmente pelos problemas que colocam, são os *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) os *S. epidermidis*, *Enterococcus faecium* e *Enterobacter* multirresistentes.

Este problema dos microrganismos multirresistentes atingiu dimensões preocupantes. Em alguns hospitais, na actualidade, mais de 60% dos *Staphylococcus* isolados são resistentes à meticilina e apresentam espectros de sensibilidade muito restritos.

NORMAS DE ACTUAÇÃO

A história das infecções hospitalares, actualmente denominadas de Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS), tem acompanhado ao longo dos séculos a história e a evolução da Medicina, inicialmente com avanços ditados pela observação directa e na era moderna por estudos científicos.

O envelhecimento da população, a existência de um número cada vez maior de imunodeprimidos nomeadamente os induzidos pelas terapêuticas, o recurso a um cada vez maior número de procedimentos invasivos, tem tornado a população hospitalar mais susceptível às infecções não só da comunidade mas e, fundamentalmente, às infecções adquiridas em ambiente hospitalar. A Organização Mundial de Saúde, reconhece a importância destas infecções não só pela sua frequência mas também pela morbidade e mortalidade que condicionam. Esta Organização tomou como um dos objectivos do seu programa, que denominou de “clean care is safer care”. o controlo destas infecções.

Os doentes e os Profissionais de Saúde (PS), durante o exercício das suas funções, estão, também, susceptíveis a adquirir uma IACS.

A transmissão de uma infecção em ambiente hospitalar requer três elementos:

- Fonte ou reservatório do microrganismo infectante;
- Vias de transmissão do germen;
- Susceptibilidade do hospedeiro.

Em ambiente hospitalar, o principal reservatório dos agentes patogénicos, é o corpo humano, embora o ambiente inanimado seja um factor não negligenciável. Os reservatórios humanos nos quais se incluem doentes, PS, visitantes, podem transmitir microrganismos por apresentarem infecções activas mesmo que assintomáticas, ou ainda por se encontrarem colonizados (de forma crónica ou transitória).

Consideram-se as vias de transmissão:

- Por contacto;
- Por gotículas;
- Por via aérea.

A susceptibilidade individual do hospedeiro é variável, dependendo, entre outros, da idade e da patologia subjacente.

A base do controlo das IACS assenta num conjunto de medidas que se denominam Precauções Padrão. Caracterizam-se por se aplicarem a todo e qualquer doente independentemente do diagnóstico e sempre que prevê:

- Contacto com secreções, excreções, sangue e outros fluidos orgânicos;
- Pele não íntegra ou mucosas;
- Manipulação de material contaminado.

Nelas se incluem:

1. Higienização das mãos;
2. Utilização de Equipamento de Protecção Individual (EPI): luvas, batas, aventais de protecção, máscaras, protecção ocular e facial;
3. Prevenção dos acidentes de inoculação;
4. Colocação e deslocação do doente;
5. Higiene do ambiente e do equipamento;
6. Lavandaria;
7. Loiça e utensílios da alimentação;
8. Higiene brônquica;
9. Resíduos sólidos hospitalares.

Embora todas elas sejam importantes faremos apenas referência à higiene das mãos dado que é considerado como o gesto mais importante que é, só por si, capaz de reduzir a taxa de infecção hospitalar. A higiene das mãos inclui não só a lavagem simples com água e sabão neutro, mas, e, fundamentalmente, a utilização da solução de base alcoólica que contém emolientes e não necessita de água.

Recomenda-se a leitura da Norma nº 1 da CHEI e que está disponível no Portal do Hospital - Documentos - pasta da Comissão de Higiene e Epidemiologia Infecçiosa.

Chamamos ainda a atenção para a importância da prevenção dos acidentes de inoculação:

- Não recapsular as agulhas;
- Colocar o material cortante e perfurante nos contentores rígidos, e da prevenção da contaminação das mucosas:
- Evitar que as mãos eventualmente contaminadas, toquem nos olhos, boca, nariz e/ou cara. Este procedimento continua a ser válido mesmo quando se utilizam luvas.
- A colocação cuidadosa do EPI antes dos procedimentos evitará a necessidade do ajuste durante os mesmos.

A informação referente à conduta perante um acidente de inoculação está disponível na Recomendação da Medicina do Trabalho: Portal do Hospital - Documentos - pasta da Medicina do Trabalho.

Em associação às Precauções Padrão pode tornar-se necessário a adopção de outras medidas de prevenção (Precauções de Isolamento), em doentes com infecção suspeita, confirmada ou colonizados por Germens Multiresistentes (GMR), germens epidemiologicamente importantes ou com elevado risco de transmissão.

Definem-se como germens multiresistentes (GMR) os microrganismos, fundamentalmente bactérias, que são resistentes a um ou mais grupos de antimicrobianos, de que são exemplos: *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (MRSA), *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), bacilos Gram neg. produtores de β -lactamases de espectro alargado - *Klebsiella spp*, *E. coli* (ESBLs), *Acinetobacter baumannii*.

Embora o *Clostridium difficile*, não seja considerado um GMR, é uma bactéria epidemiologicamente importante, por apresentar um risco acrescido de desencadear surtos.

Estas Precauções de Isolamento são baseadas no modo de transmissão: Contacto, Gotículas, Via aérea.

A transmissão por contacto que pode ser por contacto directo – na qual os microrganismos são transferidos directamente pessoa a pessoa, ou por contacto indirecto mediado por um objecto, (dispositivos clínicos, brinquedos, instrumentos cirúrgicos não estéreis) ou pessoa (mãos dos PS). O Isolamento de Contacto recomenda-se sempre que se suspeita ou há confirmação da presença de microrganismos transmissíveis por contacto, directo ou indirecto, nomeadamente GMR ou epidemiologicamente importantes e em doentes que apresentem, por exemplo, abscessos em drenagem ou feridas abertas e quando se identificam, em qualquer que seja o produto biológico.

Na transmissão por gotículas (ex. vírus da gripe) as partículas infectantes, eliminadas pela tosse ou espirro, são partículas com um núcleo de diâmetro $\geq 5\mu\text{m}$, o que as torna relativamente pesadas, pelo que se depositam nas superfícies a uma distância relativamente curta ($< 1\text{ m}$), pelo que o Isolamento por Gotículas está indicado sempre que haja suspeita ou confirmação de germens, habitualmente vírus, transmitidos por esta via.

Na transmissão por via aérea as partículas são de baixo peso, diâmetro $< 5\mu\text{m}$ (ex. *Mycobacterium tuberculosis*), libertadas pela tosse, pelo espirro, por procedimentos indutores da tosse o que lhes permite manterem-se em suspensão no ar.

Na tabela 1 estão referidos os elementos que compõem cada um dos isolamentos referidos.

Tabela 1: Isolamentos / Elementos essenciais

CATEGORIA	ELEMENTOS
Isolamento de Contacto	Quarto individual (preferencialmente) Luvas para todos os contactos com o doente ou zona circundante Bata para todos os contactos com o doente
Isolamento por Gotículas	Quarto individual (preferencialmente) Máscara cirúrgica se $< 1\text{ m}$ do doente e para a deslocação do doente
Isolamento por Via Aérea	Quarto individual com pressão negativa Manter as portas fechadas Máscaras P2 Máscara cirúrgica na deslocação do doente