

Coordenação

Serviço de Doenças Infecciosas do
Hospital de Curry Cabral – CHULC
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Prof. Doutor Fernando Maltez

Instituto de Saúde Ambiental
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Prof. Doutor Francisco Antunes

15º Curso de Pós-Graduação em

Doenças Infecciosas

SINOPSES

15º Curso de Pós-Graduação em **Doenças Infecciosas**

12 de outubro de 2020 a 26 de janeiro de 2021



Livro de Sinopses

ÍNDICE

Epidemias e pandemias do século XXI.....	5
Francisco Antunes	
Tuberculose.....	7
Fernando Maltez	
Imunidade nas doenças infecciosas.....	10
Luís Taborda Barata	
Globalização das doenças infecciosas.....	13
Mariana Ferreira	
Avanços no diagnóstico microbiológico.....	16
Isabel Portugal	
Epidemiologia e prevenção das doenças infecciosas.....	19
Sara Lino	
Antibióticos e resistências.....	21
José Melo Cristino	
Terapêutica antivírica.....	22
José Poças	
Terapêutica antifúngica.....	27
Aida Pereira	
Febre e síndrome febril indeterminada.....	30
Isabel Aldir	
Infeções do aparelho urinário.....	33
João Sá	
Endocardites infecciosas.....	36
Rui Proença	
Infeções da pele e dos tecidos moles.....	40
Luís Trindade	
Infeções de próteses e dispositivos intravasculares.....	43
Carla Mimoso Santos	
Infeções osteoarticulares.....	45
Joaquim Oliveira	
Meningites e encefalites.....	49
Fábio Cota Medeiros	
Mononucleose infecciosa.....	52
Ana Mouzinho	

Pneumonias na comunidade.....	55
Filipe Froes	
Infeções do aparelho respiratório superior.....	59
Paula Raimundo	
Febre e neutropenia.....	62
Diana Póvoas	
Infeções nosocomiais.....	66
António Sarmento	
Infeção cirúrgica e profilaxia antimicrobiana.....	67
Álvaro Ayres Pereira	
Infeções em transplantados.....	71
Asuncion Moreno	
Doenças infecciosas exantemáticas da criança.....	75
José Gonçalo Marques	
Doenças infecciosas de origem alimentar.....	82
António Vieira	
Zoonoses em Portugal.....	86
Sofia Núncio	
Brucelose.....	89
Jorge Velez	
Leptospirose.....	92
Joana Fernandes	
Febre tifóide e salmoneloses.....	94
António Mota Miranda	
Febres hemorrágicas.....	96
Isabel Aldir	
Sépsis.....	99
José Artur Paiva	
SARS-CoV-2 e COVID-19.....	100
Fernando Maltez	
Infeções víricas e doenças malignas associadas.....	102
Aida Botelho de Sousa	
Infeção por VIH e doenças oportunistas.....	106
Maria José Manata	
Infeção por VIH e envelhecimento.....	109
Mauela Doroana	

Terapêutica antirretrovírica	111
Francisco Antunes	
Hepatites A e E – epidemiologia e clínica	114
Rosário Serrão	
Hepatite B – tratamento e imunização.....	121
Cristina Valente	
Hepatite C - tratamento	125
Rui Sarmiento e Castro	
Infeções sexualmente transmissíveis.....	130
Cândida Fernandes	
Vírus do papiloma humano e doenças associadas.....	133
João Borges da Costa	
Gripe.....	135
Helena Rebelo de Andrade	
Malária	137
Cândida Abreu	
Prevenção das doenças infecciosas do viajante	140
Jorge Atouguia	
Imunizações	144
José Saraiva da Cunha	
Exposição ocupacional e não ocupacional	146
Teresa Martins	
A imagiologia no estudo das doenças infecciosas.....	150
Nuno Carrilho Ribeiro	
Bioterrorismo	153
Silva Graça	
Avaliação do risco infeccioso.....	156
Ana Cláudia Miranda	
Novas estratégias do diagnóstico laboratorial em parasitologia.....	159
Olga Matos	
Microbioma humano	161
Francisco Guarner	
PrEP.....	165
Diana Seixas	

EPIDEMIAS E PANDEMIAS DO SÉCULO XXI

FRANCISCO ANTUNES

Desde o início da civilização, as doenças infecciosas tornaram-se uma das maiores armas contra a expansão da humanidade. No entanto, foi, apenas, na antiguidade clássica (VIII a.c. a V d.c.), centrada no Mediterrâneo, que com o domínio da civilização grega e romana e o estabelecimento das rotas comerciais com a Ásia, a varíola, a peste e o sarampo, dizimaram $\frac{2}{3}$ da população do Velho Mundo, que contava, na altura, com 100-200 milhões de habitantes. O período medieval (séculos V d.c. a XV d.c.), que se iniciou com a queda do Império Romano do Ocidente e que pode ser caracterizada pelas Cruzadas (com conflitos territoriais entre cristãos e muçulmanos), pelo estabelecimento da inquisição, pelo aumento populacional e pelo comércio e êxodo para as cidades, é caracterizado por guerras (século XIV), que causaram destruição e geraram a fome, e que foi marcado pela Peste Negra – epidemia de peste bubónica responsável pela morte de $\frac{1}{2}$ – $\frac{4}{5}$ da população europeia. Quando Constantinopla cai e o comércio com o Oriente fecha-se, a Europa volta-se para o Ocidente e a exploração do Oceano Atlântico abriu novas fronteiras e consolidou o fim da Idade Média. A era moderna (1453-1789), que inclui o Renascimento e a era dos Descobrimentos (era Colonial) e que termina com a Revolução Francesa é a oposição à Idade Média, também designada por Idade das Trevas, dominada, pela religião e pelo obscurantismo cristão-católico (a população mundial atingiu os 750-2.000 milhões). A era dos Descobrimentos corresponde à reunificação da humanidade, com as doenças infecciosas, como a varíola e o sarampo a propagarem-se ao Novo Mundo e a sífilis a ser introduzida na Europa. A população do Novo Mundo diminuiu $\frac{1}{2}$ – $\frac{4}{5}$. A era Moderna tem início no século XVIII d.c., com o aperfeiçoamento do motor a vapor. No entanto, as atividades humanas começaram a ter impacto global no clima da terra e nos ecossistemas pelo que é, também, designada por era Antropocénica – a população mundial atinge cerca de 8.000 milhões, com migrações maciças, com risco de pandemias, por doenças infecciosas emergentes e reemergentes responsáveis por $\frac{1}{3}$ da mortalidade global. Em meados do século XX, a melhoria das condições sanitárias, as vacinas, os antibióticos e os insecticidas reduziram, drasticamente, o risco das doenças infecciosas, porém, nas últimas três décadas surgiram cerca de 30 doenças, até então desconhecidas e para as quais, em muitas delas, não existe tratamento eficaz.

As causas da emergência das doenças infecciosas estão associadas ao crescimento da população, às correntes migratórias, ao aumento da população

de vectores e de hospedeiros de agentes de infeções, às alterações das práticas de agricultura e à desflorestação, às alterações do estilo de vida, à resistência aos antimicrobianos por parte dos microrganismos, à evidência do aquecimento global e à globalização.

As epidemias causadas por doenças infecciosas modificaram, no passado, o Curso da História (no século V a.c., o tifo matou $\frac{1}{3}$ da população de Atenas, no século V d.c., a malária acelerou a queda do Império Romano do Ocidente e no século XV d.c., o sarampo e a varíola enfraqueceram os povos do Novo Mundo).

No século que decorre, vários surtos epidémicos e pandemias por vírus da gripe, incluindo a pandemia da gripe A (H1N1 pdm09), em 2009, vários vírus de febres hemorrágicas, incluindo o Ébola e coronavírus, causando síndromes respiratórias agudas graves (SARS, MERS, COVID-19) vêm mostrando que o receio de eclosão de novas pragas não é injustificado e que em muitas partes do Mundo não há condições para enfrentar novas epidemias. O talento, o saber e a organização poderão retardar, mas não impedir a vulnerabilidade do homem a novas formas parasitárias de vida. Dos quatro cavaleiros do Apocalipse, a peste parece ser o mais temível.

Referências Bibliográficas

- McNeill (1976). *Plagues and Peoples*. Garden City, NY: Anchor Press/Doubleday. ISBN-10: 0385121229
- Zumla A, Hui DSC. Emerging and reemerging infectious diseases: Global overview. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):xiii-xix
- Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1757-61

TUBERCULOSE

**FERNANDO
MALTEZ**

A tuberculose (TB) é, desde 2007, a primeira causa de morte por doença infecciosa em todo o Mundo e, a décima, de entre todas as causas de morte a nível global. Admite-se, que um quarto da população mundial esteja infetada por *Mycobacterium tuberculosis*. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, terão ocorrido 10 milhões de novos casos de doença (equivalendo a uma incidência de 132 novos casos por 100.000 habitantes), dos quais, 862.000 (cerca de 8,6%) em coinfectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH). Nesse mesmo ano terão morrido 1,2 milhões de pessoas vítimas de TB e mais 251.000 coinfectadas por VIH. Dos 10 milhões de casos, em 2018, 1,1 milhões eram crianças com menos de 15 anos, das quais, 205.000 morreram. Em todo o Mundo existirão 10 milhões de órfãos em razão da TB. Portugal é dos países com maior incidência das duas infeções. Em 2017, a incidência foi de 17,5/100.000 (1800 casos novos) e a taxa de coinfeção foi de 12,5%, com a maioria dos casos concentrados nas áreas metropolitanas de Lisboa e Porto.

Há uma época antes e uma época depois do aparecimento da infeção por VIH, marcadas por histórias, apresentações clínicas, diagnósticos e terapêuticas diferentes para a TB. Há uma TB clássica, em que apenas 30% dos indivíduos expostos corre o risco de adquirir a infeção, em que, apenas, 3-5% dos infetados progride para a doença ativa e em que o risco de reativar uma infeção latente é de 5% para toda a vida e há uma nova época, em que a infeção por VIH aumenta o risco de infeção por *M. tuberculosis* pós-exposição, em que a progressão para a doença ativa é mais frequente e rápida e em que o risco de reativação é maior (8-10% ao ano). Há uma TB dos anos 60 (do século passado), caracterizada por clínica típica, com tosse, hemoptises e desnutrição extrema, que esteve na base da denominação de tísica, por padrão radiográfico clássico, por envolvimento predominantemente pulmonar e por provas tuberculínicas positivas e há a TB dos nossos dias, que quando ligada a VIH, embora podendo manter os mesmos aspetos de consumpção, se apresenta com maior inespecificidade de sintomas, com padrão radiográfico inabitual, com maior protagonismo de envolvimento extrapulmonar e em que as provas de tuberculina positivas são uma raridade. A infeção por VIH fez aumentar o número de casos de TB, nos jovens, como nos países em vias de desenvolvimento e, nos idosos, como nos países desenvolvidos e veio, ainda, modificar a sua apresentação clínica e dificultar o seu diagnóstico.

Na TB consideram-se duas grandes síndromes: a) A TB primária, na sequência da primo-infecção, caracterizada por ser autolimitada, com doença pulmonar ligeira, que, em geral, ocorre sem diagnóstico e durante a qual se desenvolve a bacteriemia e a focalização noutros órgãos, marcando um estágio para subsequente reativação em locais extrapulmonares; b) a TB secundária ou pós-primária, por reativação de um foco latente. O complexo primário pode evoluir sem qualquer manifestação clínica, ou revelar-se por complicações pleuropulmonares, por adenopatias hilares ou mediastínicas, uni ou bilaterais, por disseminação (miliar) ou por reação de hipersensibilidade (eritema nodoso). Na reativação, os sinais radiográficos clássicos incluem infiltrados dos lobos superiores, com frequência com cavitação. A reativação tem predileção pelos segmentos apical e posterior do lobo superior e a cavitação constitui a sua forma mais contagiosa. Já no contexto da coinfeção com VIH, os infiltrados dos lobos superiores, a cavitação ou o derrame pleural ocorrem em menos de 15% dos casos. A gravidade do defeito imune origina, mais vezes, infiltrados pulmonares não cavitados dos andares médio ou inferior, que se podem confundir com pneumonia bacteriana (pneumonia caseosa) ou infiltrados difusos miliares ou, ainda, linfadenopatias intratorácicas (hilares ou mediastínicas), que ocorrem em um terço dos casos e cuja evidência radiográfica é considerada de mau prognóstico. A TB pulmonar continua a ser a forma mais frequente de doença, presente em 70-80% dos casos. Vivem-se tempos em que o doente com TB, se coinfetado por VIH, pode ser altamente contagioso, sem cavitação e mesmo com radiografias normais e em que o diagnóstico e o tratamento são atrasados pela negatividade frequente dos exames complementares. Esses atrasos têm, por consequência, maior risco de transmissão na comunidade. Por outro lado, os erros terapêuticos ou a má adesão ao tratamento induzem resistência aos medicamentos e uma estirpe de *M. tuberculosis* pode tornar-se, rapidamente, resistente a vários fármacos, sendo de seguida transmitida aos contactos. Em coinfetados por VIH, várias epidemias de tuberculose multirresistente (TB MR) e de tuberculose extensivamente resistente (TB ER) foram descritas em todo o Mundo.

O regime habitual de tratamento de seis meses cura 98 a 99% dos casos de TB, previamente, não tratada, se for causada por *M. tuberculosis* sensível. Os doentes com infeção por VIH, que aderem ao tratamento, não têm risco aumentado de falência terapêutica ou de recaída, pelo que, em geral, a duração recomendada é idêntica. Para a TB extrapulmonar, dada a excelente penetração dos agentes antituberculosos e a relativa pobreza de microrganismos em regiões extrapulmonares, comparativamente, ao pulmão, os regimes de seis meses são suficientes. Apesar disso e porque há poucos estudos controlados do tratamento da doença extrapulmonar, os regimes de 12 meses são, ainda, recomendados para a meningite nas crianças, para a TB miliar e para o envolvimento ósseo e articular. Por seu lado, a multirresistência irá prolongar a

terapêutica para 20-24 meses, consoante o doente não tiver ou tiver sido tratado previamente ou, no mínimo, por um período de 15 a 17 meses após a negatificação das culturas, sendo, sempre, encorajada a observação direta do tratamento.

A luta contra a TB implica a otimização do diagnóstico e do sucesso terapêutico, a boa articulação dos organismos e das estruturas de saúde envolvidas, a avaliação coordenada dos resultados e medidas de combate à pobreza e à exclusão social.

Referências Bibliográficas

- Havlir D, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* 2008; 300:423-30
- WHO Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: WHO,2019 (www.who.int/tb/data)
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn, CF. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013; 368:745-55

IMUNIDADE NAS DOENÇAS INFECCIOSAS

LUÍS

TABORDA BARATA

O sistema imunitário funciona como uma “consciência molecular” do organismo (*self*), o que implica a identificação (o “reconhecimento”) de sequências moleculares que não pertencem ao organismo. Esse reconhecimento pode levar à ativação do sistema imunitário e a uma reação contra o agente portador dessas sequências moleculares “estranhas” (*non-self*).

De uma forma muito simplificada, é possível estruturarem-se respostas imunitárias dirigidas a duas situações-modelo: bactérias extracelulares e vírus (respostas a bactérias intracelulares têm características que pertencem às duas situações-modelo referidas, pelo que não serão abordadas nesta aula). Embora as respostas imunitárias contra bactérias extracelulares e contra vírus envolvam vários pontos (células e mediadores das componentes inata e adaptativa do sistema imunitário) que podem ser comuns, estão associadas a mecanismos fundamentalmente diferentes.

No caso das bactérias extracelulares, entram em jogo mecanismos de reconhecimento bacteriano (através de recetores como os recetores de reconhecimento de padrões moleculares – PRR, do inglês *Pathogen Recognition Receptor*, que reconhecem sequências aminoacídicas expressas por agentes patogénicos – PAMP, do inglês *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) e fagocitose dessas bactérias reconhecidas por macrófagos, células dendríticas (CD) e neutrófilos, nos tecidos periféricos. Uma vez fagocitadas, as bactérias são destruídas por mecanismos microbicidas, há processamento dos seus antígenos pela via endocítica e apresentação antigénica no contexto de moléculas do complexo *major* de histocompatibilidade (MHC) da classe II, efetuada por macrófagos e CD a linfócitos TCD4⁺ nos gânglios linfáticos ou no baço. Por outro lado, linfócitos B localizados nestes dois órgãos também podem capturar diretamente antígenos bacterianos e apresenta-los a linfócitos TCD4⁺. Assim, macrófagos, CD e linfócitos B são conhecidos como células apresentadoras de antígenos ou APC (do inglês, *Antigen-Presenting Cell*) e deve-se salientar que quer as APC quer os linfócitos TCD4⁺ ficam ativados e se podem diferenciar como resultado desta interação. No caso dos linfócitos TCD4⁺, a apresentação antigénica neste contexto tem potencial para induzir a síntese de interferão-gama (IFN- γ) e de interleucina-2 (IL2), nestes linfócitos, o que caracteriza um perfil de citocinas do tipo T *helper* 1 (Th1). Isto é fundamental porque, por exemplo, o IFN- γ aumenta a capacidade fagocítica,

o grau de eficácia microbicida e de apresentação antigénica em macrófagos, para além de induzir a mudança de isotipo de anticorpos para IgG, nos linfócitos B. Este isotipo de imunoglobulina é fundamental para os mecanismos antibacterianos humorais diretos, bem como para induzir e/ou otimizar outros mecanismos celulares adicionais.

Cabe, ainda, aqui referir que a entrada de bactérias num tecido pode ativar diretamente o importante sistema do complemento que tem propriedades anti-inflamatórias (contribuindo, por exemplo, para a quimiotaxia de neutrófilos para o local de infeção), citolíticas (através do complexo de ataque à membrana) e indutoras de fagocitose (através do revestimento/"opsonização" de células-alvo com fatores do complemento, o que facilita a fagocitose dessas células por fagócitos, que possuem recetores para esses fatores, nas suas membranas).

No caso dos vírus, e após a sua internalização (que também envolve ligações entre PRR e PAMP) em células que ficam infetadas, a produção de citocinas como os interferões de tipo I (que são diferentes do IFN- γ), vai permitir induzir mecanismos antivíricos diversos em células vizinhas, não infetadas. Mais ainda, os IFNs de tipo I vão estar associados à ativação de células muito importantes para imunidade antivírica, como as células TCD8⁺ ou as células *natural killer* (NK). Por outro lado, a presença de proteínas víricas, no citoplasma de células infetadas, possibilita, mediante certas condições, o processamento e a apresentação antigénica pela via citosólica, que culmina na apresentação de antígenos víricos, no contexto de moléculas do MHC da classe I, a linfócitos TCD8⁺, promovendo a sua ativação e diferenciação. Por outro lado, células infetadas lesadas são fagocitadas por macrófagos e CD, que processam e apresentam antígenos víricos no contexto de moléculas do MHC da classe II, o que permite ativar também linfócitos TCD4⁺ tipo Th1. Isto é importante, porque estas células TCD4⁺ vão potenciar o desenvolvimento de imunidade humoral antivírica em linfócitos B, que podem, assim, passar a produzir IgG e/ou IgA, com elevada afinidade. Mais ainda, a IL-2, produzida pelos linfócitos TCD4⁺ ativados, é fundamental para auxiliar linfócitos TCD8⁺ a adquirirem uma forte capacidade de citólise de células-alvo, tornando-se citolíticas (CTL). Assim, células TCD8⁺ CTL vão poder, eficazmente, lisar todas as células infetadas, que lhes apresentam corretamente antígenos víricos, no contexto de moléculas do MHC da classe I.

Contudo, há células infetadas por vírus, que deixam de expressar moléculas do MHC da classe I, o que lhes permite não serem destruídas por linfócitos TCD8⁺ CTL (mecanismo de escape). Aqui, assume um papel fundamental uma célula do sistema imunitário inato denominada célula *natural killer*

(NK). De facto, este tipo de células consegue, fundamentalmente, destruir células infetadas que não possuam MHC da classe I, para além de, também, poder destruir células infetadas, que tenham outras alterações, no leque de receptores e outras moléculas, que expressam nas suas membranas celulares.

Uma noção, que convém lembrar, é a de que os linfócitos T e B têm a capacidade de recircular dentro do organismo, contribuindo para uma imunovigilância mais eficaz. De forma, ainda, mais relevante, como representantes da imunidade adaptativa, estas células são os agentes que controlam os dois pilares fundamentais das respostas imunitárias – especificidade de resposta elevada para cada antigénio, bem como a capacidade de constituir memória imunitária. Sem estes dois aspetos garantidos, toda e qualquer vacinação contra agentes infecciosos seria muito pouco eficaz.

Referências Bibliográficas

- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14 (Suppl. 2): 49. Doi: 10.1186/s13223-018-0278-1
- Tripathi S, White MR, Hartshorn. The amazing innate immune response to influenza A virus infection. *Innate Immunity* 2015; 21: 73-98. Doi: 10.1177/1753425913508992
- Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? *Vaccine* 2020; X6: 100076. Doi: 10.1016/j.jvacx.2020.100076

GLOBALIZAÇÃO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

**MARIANA
FERREIRA**

Há uma consciência crescente de que vivemos numa comunidade global, que as doenças não reconhecem fronteiras, podendo constituir ameaças à saúde pública internacional, e que a comunidade global de saúde pública tem um papel importante a desempenhar na proteção da saúde da população.

A globalização é impulsionada e restringida por uma série de forças, tais como processos económicos, desenvolvimentos tecnológicos, influências políticas, sistemas culturais e de valores e, ainda, fatores ambientais naturais e sociais. Assim, nesta nova era global de movimento e interação sem precedentes e a velocidades históricas, destacam-se, como fatores determinantes das doenças infecciosas, a adaptação e alterações dos agentes infecciosos e mudanças ecológicas, climáticas, demográficas e no comportamento humano, tecnologia e indústria, para além do aumento do tráfego e do comércio internacionais. Essas forças variadas, como parte dos processos de globalização, influenciam as complexas relações entre hospedeiros animais e humanos, o microrganismo e os fatores ambientais e têm efeitos na emergência, no estabelecimento e na disseminação de doenças infecciosas, nomeadamente em termos da epidemiologia e da capacidade de prevenção e controlo destas doenças.

As doenças infecciosas representam, inequivocamente, uma ameaça crescente para todas as nações, com impacto nas economias e na saúde pública globais. Os desafios colocados pelas doenças infecciosas são reconhecidos pelo público e pelos meios de comunicação social, bem como por líderes e decisores políticos, ao mais alto nível governamental, especialmente no atual contexto de pandemia por COVID-19. Contudo, foram já várias as ameaças à saúde humana e saúde animal, por agentes emergentes e reemergentes. Outros exemplos recentes incluem a SARS em 2002-2003 e a doença por vírus ébola, passando pela febre hemorrágica de Marburgo, em Angola, em 2005, a gripe aviária H5N1, de 2005 a 2009 e a gripe pandémica H1N1, em 2009. Estas doenças infecciosas tiveram uma dimensão global, tendo algumas delas sido declaradas, pela Organização Mundial de Saúde, como Emergências de Saúde Pública de Âmbito Internacional.

Ora, doenças infecciosas, com potencial para se tornarem globais, requerem soluções de saúde, também, globais. De facto, as mesmas forças globalizantes, que criam essa oportunidade desenfreada para os agentes

patogénicos podem, também, fornecer mecanismos para esforços globais para a prevenção e o controlo das doenças infecciosas. A preparação, a deteção rápida de ameaças, e a avaliação, gestão e comunicação de risco, a par da coordenação da resposta, a nível local, regional, nacional e internacional, com intervenções conjuntas nas vertentes clínica e epidemiológica da saúde, desempenham um papel fundamental.

No quadro internacional, o Regulamento Sanitário Internacional é um instrumento legal que representa um acordo entre 196 países, incluindo todos os Estados Membros da Organização Mundial da Saúde (OMS), fundamental para a segurança sanitária mundial contra a disseminação internacional de doenças. Este Regulamento estabelece um conjunto de regras e procedimentos, obrigando os Estados Partes a desenvolverem e a manterem capacidades essenciais para a vigilância e resposta, a fim de poderem detetar, avaliar, notificar e responder a qualquer potencial ocorrência de saúde pública, de âmbito internacional.

Na União Europeia, as emergências de saúde pública são geridas nos termos do quadro de segurança da saúde da Decisão 1082/2013/EU de 22 de outubro de 2013. Esta Decisão fornece uma intervenção abrangente e coordenada para preparação, alerta rápido, avaliação de risco e resposta e apoia os Estados-Membros no combate contra as ameaças graves para a saúde com dimensão transfronteiriça.

Ao nível nacional, a Direção-Geral da Saúde e o Centro de Emergências em Saúde Pública representam Portugal nas redes globais e contribuem para os alertas internacionais numa abordagem 24/7, avaliando as ocorrências que, com origem em qualquer parte do mundo, podem ter impacto na saúde da população portuguesa, bem como episódios nacionais, que podem ter impacto na saúde global.

Em todos os níveis, a deteção precoce de ameaças é uma ferramenta fundamental na vigilância de doenças transmissíveis, para apoiar a resposta atempada. Algumas ameaças são conhecidas e os mecanismos para a sua monitorização já estão estabelecidos, com a vigilância sistemática de doenças de notificação obrigatória. A *Epidemic Intelligence*, instrumento de trabalho da epidemiologia global, tem-se tornado um instrumento essencial nos serviços de saúde pública mais atualizados. Engloba atividades de deteção precoce, validação, avaliação e investigação de ocorrências que possam representar uma ameaça para a saúde pública. A *Epidemic Intelligence* assenta em duas vertentes, isto é a vigilância baseada em ocorrências e a vigilância baseada em indicadores. A sua operacionalização implica a capacidade de gestão de informação de diferentes fontes de informação, oficiais e outras

informais, obrigando a processos de recolha e análise de informação, de forma integrada e sistemática. A utilização de ferramentas eletrónicas, para deteção de alertas e monitorização em tempo real, visa contribuir para a resposta rápida e atempada, na interrupção de cadeias de transmissão de doenças cada vez mais transfronteiriças e graves. A vigilância epidemiológica clássica, baseada em indicadores e em sistemas de notificação morosos, não é suficiente para os atuais desafios, associados a surtos e a epidemias. A complementaridade da monitorização de eventos traz uma mais-valia na prevenção, deteção, avaliação de risco, resposta e comunicação de doenças infecciosas.

Desafios atuais no âmbito da globalização das doenças infecciosas incluem, ainda, a resistência antimicrobiana, controlo de infeção, propagação de surtos, capacidade de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas e tratamentos. Em suma, requerem, pois, capacidade para avaliar os riscos e concertação nacional e internacional na disponibilização de meios para que os ganhos, mesmo que limitados, possam ser globais.

Referências Bibliográficas

- Saker L *et al.* Globalization and infectious diseases: a review of the linkages. Geneva: World Health Organization, 2004. Disponível na Internet:
https://www.who.int/tdr/publications/documents/seb_topic3.pdf
- Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats; Knobler S *et al.*, eds. The Impact of Globalization on Infectious Disease Emergence and Control: Exploring the Consequences and Opportunities: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press (USA), 2006. Disponível na Internet:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56589/>
- Nii-Trebi NI. Emerging and Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. *Biomed Res Int* 2017;2017:5245021. Disponível na Internet:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5327784/pdf/BMRI2017-5245021.pdf>

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

ISABEL
PORTUGAL

Apesar dos avanços tecnológicos no diagnóstico laboratorial, a microbiologia clínica continua a depender, fortemente, de métodos tradicionais, incluindo cultura, testes fenotípicos e bioquímicos, para a identificação de microrganismos presentes nas amostras clínicas. Isso deve-se, em parte, à complexidade e variabilidade das amostras recebidas. O tipo de amostra e a ordem de teste determinam o meio de processamento e cultura usados para bactérias e fungos e, também, desempenham um papel na interpretação dos resultados da cultura.

Durante as últimas décadas, houve um progresso enorme e constante nos avanços técnicos, no campo do diagnóstico microbiológico, nas várias áreas, incluindo a bacteriologia geral, a micologia, a micobacteriologia, a parasitologia e a virologia. As capacidades de diagnóstico, dos laboratórios clínicos modernos de microbiologia, melhoraram e expandiram-se, rapidamente, sobretudo devido à revolução tecnológica, em aspetos moleculares da microbiologia e da imunologia.

As técnicas rápidas, para a amplificação do ácido nucleico e a caracterização combinada com a automatização e o *software* de fácil utilização, alargaram, significativamente, o arsenal de diagnóstico, para o microbiologista clínico. Apresentam diversas vantagens, em relação aos métodos tradicionais, como maior poder de tipificação e discriminação, maior rapidez, bom limite de deteção, maior seletividade, potencial para automação, possibilidade de trabalhar com bactérias, que não são cultiváveis. De facto, os métodos moleculares de deteção rápida e eficaz já são realidade, no laboratório de microbiologia clínica. Hoje, associam-se conhecimentos velhos com os novos, facilitando o diagnóstico e o tratamento.

Os desafios são muitos, indo além daqueles, tradicionalmente, conhecidos há mais de um século, que envolvem a definição de protocolos confiáveis para cada material clínico e, dentro destes, para o isolamento e caracterização do patogénio associado, o que requer, sempre, uma especialização alta e atualização contínua, do profissional envolvido.

O modelo de diagnóstico laboratorial convencional foi, durante muito tempo, de dias de trabalhos intensivos, frequentemente levados às semanas, antes que os resultados da análise estivessem disponíveis. A estrutura física dos

laboratórios, o perfil do pessoal técnico, o fluxo de trabalho e o tempo de execução têm sido, profundamente, influenciados por estes avanços técnicos. Tais mudanças irão continuar e tornarão, inevitavelmente, o diagnóstico microbiológico um contributo indispensável em qualquer doença infecciosa. Os microbiologistas encontram-se na linha da frente no combate às resistências bacterianas, uma das maiores preocupações das Instituições de saúde, oferecendo resultados rápidos, com precisão e confiabilidade. No entanto, o desenvolvimento e o aumento da resistência aos antimicrobianos desafiam as terapias mais eficazes. Identificá-la, o mais precocemente possível, permite tomar medidas proativas e ajustar tratamentos, prevenindo o insucesso terapêutico. Mesmo em casos especiais, inviabiliza o tratamento com as classes de antimicrobianos, atualmente, disponíveis. Este problema, que se caracterizava, principalmente, em relação a patógenos hospitalares, dissemina-se, também, na comunidade, como é o exemplo do gonococo, que foi, recentemente, declarado como emergência mundial, juntamente com outros agentes clássicos.

A microbiologia talvez seja a área do laboratório, que mais mobiliza o conhecimento do profissional, incitando-o a aplicar o seu saber em decisões importantes. É uma área que tem apresentado grandes mudanças, não somente tecnológicas, mas, também, do próprio conhecimento, com a introdução de novos fármacos, descrição de novos mecanismos de resistência, além de contribuições importantes para as comissões de infecção hospitalar. Exige-se do profissional diagnósticos presuntivo, que requer conhecimentos atualizados, para que ele possa encaminhar o andamento da identificação bacteriana ou isolamentos secundários. São decisões importantes, para conduzir e direcionar as etapas seguintes do diagnóstico microbiológico.

Neste contexto, serão abordados os problemas inerentes à introdução de uma nova metodologia, no laboratório clínico de microbiologia, sendo apresentado o contributo principal das novas tecnologias, no diagnóstico microbiológico das doenças infecciosas. Serão referidas as técnicas principais e os exemplos práticos das suas aplicações, no campo do diagnóstico, como a identificação microbiana com base na sequenciação de nova geração, diagnóstico molecular de infecções sexualmente transmissíveis, avanços no diagnóstico micobacteriano ou detecção e genotipagem de novos microrganismos emergentes. Serão, ainda, referidos os principais problemas e as expectativas futuras, no campo do diagnóstico microbiológico.

Especialização, modernização e atualização profissional são fundamentais para o microbiologista, que deseja manter-se atualizado, profissionalmente. A introdução de métodos moleculares não dependerá, apenas, do seu desempenho para cada microrganismo individual, mas, também, da relevância

clínica da questão de diagnóstico solicitado, da prevalência do problema clínico e se os novos métodos são adicionados aos procedimentos em uso ou os irão substituir. Por isso, não podem ser propostas regras gerais – têm de ser elaborados estratégias para cada agente infeccioso ou síndrome clínica.

Referências Bibliográficas

- Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology, Volume 1: Techniques and Volume 2: Applications. 3rd ed. 2018 Edition. Editors: Tang, Yi-Wei, Stratton, Charles W. (Eds.)
- Buchan BW, Ledebor NA. Emerging Technologies for the Clinical Microbiology Laboratory. 2014 Volume 27 Number 4 *Clinical Microbiology Reviews* p. 783-822
- Vira H, Bhat V, Chavan P. Diagnostic molecular microbiology and its applications: Current and future perspectives. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;1(1):20-31

EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO DAS DOENÇAS INFECIOSAS

**SARA
LINO**

A epidemiologia define-se como o estudo da ocorrência, da distribuição de acontecimentos e fatores determinantes de estados de saúde em populações especificadas, bem como a aplicação desse estudo à avaliação do risco e ao controlo dos problemas de saúde identificados. A epidemiologia começou por ser aplicada, apenas, às doenças infecciosas, mas, atualmente, utiliza-se para todas as outras doenças.

Nos últimos anos, as doenças infecciosas deixaram de ser a principal causa de morte nos países desenvolvidos, dando lugar às chamadas doenças não notificáveis (doença cardiovascular, na forma de enfarte do miocárdio e doença cerebrovascular), que resultam da modificação dos estilos de vida – sedentarismo, comercialização de alimentos pouco saudáveis, aumento da esperança média de vida, pobreza, entre outros fatores.

As doenças infecciosas podem apresentar-se segundo padrões epidemiológicos específicos: a) Esporádica – com poucos casos e dispersos; b) epidémica – quando se regista aumento significativo do número de casos associados, no tempo e no local; c) endémica – quando persiste ao longo do tempo, com ou sem fases epidémicas; d) pandémica – com extensão generalizada da forma epidémica.

Ao longo dos séculos, a interação entre hospedeiro, vector, microrganismo e ambiente tem determinado a evolução das doenças e das suas manifestações, dependendo, assim, da localização geográfica e da época.

Relativamente ao hospedeiro, os fatores que têm maior influência, no padrão epidemiológico das doenças infecciosas, são a idade, o género e o grau de exposição aos agentes microbianos.

A taxa de reprodução dos casos (R_0) define-se como o número médio de indivíduos que são, diretamente, infetados por via de um caso infeccioso, durante todo o seu período de infecciosidade. Para se tratar de uma epidemia, é necessário que R_0 seja > 1 , se for $= 1$, a doença torna-se endémica (número de casos estáveis ao longo do tempo) e se R_0 for < 1 , a doença terá tendência a desaparecer. R_0 vai depender da transmissibilidade da doença, do contexto sociodemográfico local e da proporção da população suscetível.

Após a exposição a um agente pode haver manifestações clínicas da infeção ou, apenas, infeção subclínica. O quadro clínico é determinado pela virulência do agente e por outros fatores, como as características intrínsecas do hospedeiro, que vão determinar a sua suscetibilidade à infeção e às manifestações de doença.

Os sistemas de vigilância epidemiológica permitem acompanhar as alterações nos padrões epidemiológicos das doenças, através da recolha das notificações, possibilitando, assim, a identificação de surtos e a criação de alertas. A recolha de informação permite o estudo da doença e o controlo da sua disseminação.

As doenças infecciosas emergentes são, assim, designadas, quando se assiste ao aumento do número de casos ou a modificação importante, como a alteração do perfil de suscetibilidade a antibióticos, que pode ter impacto imediato na população. Como exemplo, as modificações climáticas, que levam ao aparecimento de vectores, em zonas onde anteriormente não existiam, podem modificar a distribuição das doenças. A salientar, ainda, o aumento de viagens para regiões, no passado, pouco frequentadas, com condições higieno-sanitárias precárias, podendo estar na origem da disseminação rápida de doenças, anteriormente, confinadas à população local.

A prevenção das doenças infecciosas assenta em alguns princípios fundamentais:

- Controlo de vectores.
- Imunização da população, através das vacinas disponíveis.
- Melhoria das condições ambientais, com educação da população e melhoria das condições higieno-sanitárias.
- Correção de estilos de vida, como alimentação saudável, exercício físico, diminuição dos contactos com agentes tóxicos (por exemplo, álcool, tabaco e pesticidas).

Nunca esquecer que o homem é o homem e a sua circunstância (*Ortega y Gasset*) e só assim se consegue entender a epidemiologia.

Referências Bibliográficas

- <https://ecdc.europa.eu>
- <https://www.who.int>

ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIAS

**JOSÉ
MELO CRISTINO**

Breve apresentação dos principais antibióticos de uso humano e seus mecanismos de ação nas bactérias (antibióticos inibidores da síntese proteica, antibióticos inibidores da síntese de ácidos nucleicos e antibióticos inibidores da síntese da parede celular).

Principais mecanismos de resistência aos antibióticos (inativação ou modificação enzimática, efluxo ativo, alteração da permeabilidade, alteração do alvo e vias metabólicas alternativas). Importância dos biofilmes. Bases genéticas da resistência – mutação, recombinação genética (transformação, transdução, conjugação).

Resistências aos antibióticos mais relevantes na atualidade em Portugal e na Europa.

E S K / C A P E.

Principais resistências em bactérias Gram-positivo – *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. A importância da resistência à meticilina, em *Staphylococcus aureus* – MRSA. Resistência à vancomicina, em *Staphylococcus aureus*.

Principais resistências em bactérias Gram-negativo – *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. A importância das beta-lactamases de espectro alargado e das carbapenemases.

Como contrariar a disseminação de bactérias multirresistentes.

Referências Bibliográficas

- Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019. CDC Center for Disease Control and Prevention (disponível *online*)
- Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. www.ecdc.europa.eu (disponível *online*)

TERAPÊUTICA ANTIVÍRICA

**JOSÉ
POÇAS**

Presentemente, estão disponíveis bastantes recomendações (*guidelines*) internacionais, para o tratamento de muitas das infeções de causa vírica, algumas das quais irão ser referidas, seguramente, com mais pormenor noutras aulas, razão pelo que se irão destacar, essencialmente, as moléculas, que estão em investigação para o tratamento destas infeções, bem como uma noção, necessariamente, também, resumida dos avanços na investigação relativa ao tratamento das outras infeções menos usuais e para a maioria das quais não existem quaisquer normas em vigor.

Primeiro, há que dar ênfase ao facto das infeções víricas representarem a maior parte das infeções denominadas de emergentes, em que entre $\frac{2}{3}$ a $\frac{3}{4}$ têm um carácter zoonótico. O ritmo da descoberta destes agentes tem vindo a acentuar-se, estimando-se que o seu número não pare de aumentar de futuro. Só nos últimos 30 anos, identificaram-se 100 novos elementos patogénicos para a espécie humana.

Em relação a este tema são de destacar várias fontes de pesquisa bibliográfica, designadamente os trabalhos inúmeros e excelentes de revisão publicados pelo microbiologista belga *Erik de Clercq*, bem como os resumos da Conferência anual *International Society for Antiviral Research (ISAR)*, a par de alguns *sites* bastante interessantes e com informação em permanente atualização

(<http://www.hcvdrugs.com/>,

http://www.hepb.org/patients/hepatitis_b_treatment.htm,

<http://www.hivandhepatitis.com/>, <http://www.pipelinereport.org/>,

<http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html>,

http://www.insightpharmareports.com/reports_report.aspx?r=7772&id=102632,

<http://www.drugdevelopment-technology.com/>,

<http://www.isnv.org/>, <http://gvn.org/>).

De uma forma genérica, pode-se dizer que os antivíricos atuam por interferência num dos seguintes mecanismos: a) Adesão à parede celular do hospedeiro; b) entrada na célula; c) transcrição; d) translação; e) emergência do virião da parede celular, fundamentalmente, através da inibição de uma das múltiplas enzimas indispensáveis à conclusão efetiva do seu ciclo replicativo (por exemplo, polimerases, quinases, helicases, primases, protéases e

neuraminidases). Se esta inibição não é bem-sucedida (por falta de potência intrínseca do antivírico ou da combinação utilizada ou por níveis séricos ou intracelulares inadequados e resistência prévia ou adquirida), ocorre, invariavelmente, a falência vírica a que se seguirá, num prazo mais ou menos dilatado, o correspondente agravamento clínico-laboratorial e a sua transmissão e disseminação na comunidade. De referir, ainda, os compostos que interferem sobre o hospedeiro quer nos recetores através dos quais as partículas víricas se fixam à parede celular, durante todo o seu percurso intracelular até à sua emergência e libertação da célula hospedeira, quer, também, aquelas moléculas que interferem sobre os mecanismos imunitários de defesa, constituindo-se, assim, como matéria de âmbito cada vez mais complexo.

Os primeiros compostos surgiram a partir da década de 50 do século passado, abrangendo primeiro as infeções herpéticas (idoxuridina, trifluorotimidina e adenina arabinosido) e a varíola (marboran).

Mais de metade das escassas dezenas de compostos, em utilização clínica corrente, destinam-se ao tratamento da infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), sendo de destacar que muitas das infeções não dispõem, ainda, de terapêutica eficaz, embora seja notória a investigação aturada e profícua importância crescente, nomeadamente no que se refere ao combate às infeções por vírus hepatotrópicos [em especial vírus da hepatite C (VHC)]. Em relação a este último, o êxito obtido foi tal, com os antivíricos de ação direta (AADs), atualmente, disponíveis, que muitas das moléculas em *pipeline*, foram abandonadas, pois o seu possível interesse comercial foi inviabilizado. Também, para as infeções por vírus do grupo herpes dispõe-se de alguns compostos, bem como uma diversidade grande de outros em investigação. As infeções provocadas por este grupo de vírus partilha, com VIH e vírus da hepatite B (VHB) a característica de não serem erradicáveis, podendo, assim, a qualquer instante, sofrerem um processo de reativação. Daqueles que, por agora, estão disponíveis, uma parte muito significativa são derivados nucleosídicos, cuja eficácia se comprovou para o tratamento de infeções de diversas etiologias, designadamente VIH, VHB, VHC, vírus citomegálico (VCM), vírus herpes simples (VHS), vírus varicela zoster (VVZ) e coronavírus.

Alguns dos compostos são, em simultâneo, eficazes contra diversas infeções, como, por exemplo, a lamivudina (3TC), a emtricitabina (FTC), o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e o tenofovir alafenamida fumarato (TAF), em relação a VIH e a VHB. Também, no caso dos inibidores da protease (IPs), existe uma ação direta possível contra vírus herpes humano tipo 8 (VHH8), também, designado vírus herpes humano associado a sarcoma de Kaposi

(VHHSK) e para alguns coronavírus [designadamente aquele associado à *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV)], bem como está em investigação a eficácia dos inibidores do correceptor CXCR4 quer contra VIH, quer contra vírus *West Nile*, sendo certo que, se os inibidores do CCR5 são eficazes na infeção por VIH, no caso de vírus *West Nile*, a infeção torna-se mais grave.

Uma questão muito interessante, que tem provocado acesa polémica, é a da patogenicidade associada aos denominados endoretrovírus (cuja integração no genoma humano ocorreu há bastantes milhões de anos e é responsável por cerca de 8% do património genético da nossa espécie). Suspeita-se que possam contribuir para a causa de algumas patologias, até ao momento ditas ideopáticas (por exemplo, neoplasias, doenças autoimunes e doenças neuropsiquiátricas) estando, também, a ser ensaiados alguns antirretrovíricos (ARVs), com eficácia comprovada em VIH, com resultados preliminares algo promissores.

Contra vírus da hepatite A (VHA) não está disponível nenhum composto eficaz e contra a infeção por vírus Delta (VHD), apenas o interferão peguilhado (IFNPeg) tem alguma eficácia, estando muitos compostos em investigação, pois trata-se de uma infeção que potencia VHB, para evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Contra a hepatite E (VHE), tanto a ribavirina (RBV), quanto o interferão (IFN) quer isoladamente, quer em associação, podem ter algum interesse prático, sobretudo no contexto do doente imunodeprimido.

No que concerne ao grupo do vírus herpes, deve acrescentar-se que os compostos que são eficazes contra VHS tipos 1 e 2 são, em geral, ativos contra VVZ (por vezes em doses mais elevadas), mas não está disponível qualquer antivírico contra vírus de Epstein-Barr (VEB), embora exista alguma investigação, dado que este vírus está envolvido em doenças linfoproliferativas agressivas e de prognóstico reservado. Contra VCM, está disponível uma panóplia de antivíricos, relativamente ampla, que assegura a eficácia da terapêutica na maioria dos casos, ao passo que, no caso de VHH8 (VHHSK), a terapêutica é, antes, dirigida à causa da imunossupressão de base, eventualmente associada à terapêutica citostática (sistémica ou tópica).

As infeções víricas respiratórias têm vindo a ter importância no primeiro caso, crescente, sobretudo os ortomixovírus (influenza) e os coronavírus (SARS-CoV-1&2 e MERS-CoV). Enquanto que, no primeiro caso, estão disponíveis vacinas e alguns compostos, que asseguram a sua profilaxia e tratamento, com uma certa eficácia, no que concerne ao outro grupo não existem antivíricos eficazes e o tempo é de uma investigação acelerada pela sua diversidade cada

vez maior [descobriram-se mais cinco agentes que são causa de pneumonia, depois da emergência da SARS-CoV-1, o último deles bem recente, o SARS-CoV-2]. No caso dos paramixovírus [vírus respiratório sincicial (VRS) e sarampo)] pode-se acrescentar que são infeções graves, sobretudo na população pediátrica. Enquanto que, no primeiro caso, nos recém-nascidos com baixo peso e/ou pré-termo, está bem protocolada a utilização do pavalizumab (anticorpo monoclonal) e a RBV em aerossol, contra o sarampo dispõe-se de uma vacina, mas não existe qualquer composto com eficácia comprovada, na prática clínica corrente. No caso dos adenovírus, não se dispõe, ainda, de nenhum antivírico de eficácia comprovada.

Relativamente aos picornavírus, são reconhecidas as infeções por rinovírus, de grande importância epidemiológica, mas de escasso impacto clínico, sendo o pleconaril um composto eficaz (embora não licenciado em Portugal). Em relação aos enterovírus, pode-se dizer que têm, em simultâneo, grande impacto epidemiológico e clínico, mas não existe, de momento, qualquer antivírico com eficácia comprovada, embora outras moléculas, não propriamente classificadas em termos farmacológicos como antivíricos, tenham revelado serem muito promissoras.

No que concerne aos poliomavírus, deve-se acrescentar que, ainda, se discute a eficácia do cidofovir, na infeção por vírus John Cunningham (VJC), o mesmo não acontecendo em relação a vírus BK, em que a sua utilização se preconiza no contexto do doente imunodeprimido (designadamente, transplantado). O tratamento da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), causada por VJC, é, pois, essencialmente, o da doença imunossupressora causal ou a suspensão da terapêutica imunodepressora.

Em relação às infeções por poxvírus, há duas situações diversas. No caso de vírus da varíola (primeira doença infecciosa a ser considerada erradicada, existindo, apenas, alguns reservatórios deste vírus em laboratórios de alta segurança dispersos, ao que se sabe, apenas, em dois países do mundo, os Estados Unidos da América e a Rússia), só será imaginável um problema de saúde pública, em contexto de um fenómeno de bioterrorismo, sendo de admitir que o cidofovir possa ter um papel importante, nesse cenário remoto. Assim, é tanto paradoxal quanto sintomático, que continue a haver investigação neste domínio. Já o tratamento da infeção por vírus do molusco contagioso é, fundamentalmente, o da causa da imunodepressão, embora se possa utilizar o imiquimod (um agente imunomodelador), com alguma eficácia em administração tópica.

A infeção por vírus do papiloma humano (VPH) é de grande importância epidemiológica e clínica, estando disponível uma vacina contra as estirpes

mais oncogénicas, relacionadas com o carcinoma do colo uterino, do canal anal e do pénis. O imiquimod (e o resiquimod, um seu análogo) é eficaz, em administração tópica, no tratamento das lesões displásicas não invasivas.

Contra as infeções por flavivirus (dengue e *West Nile*) não se dispõe de vacina no País ou terapêutica, comprovadamente, eficaz, o mesmo podendo ser afirmado, relativamente às infeções por vírus das febres hemorrágicas (filovirus, arenavirus e bunivírus). Contudo, numa das epidemias mais recentes de Ébola, foi utilizado um composto sintetizado por engenharia genética, a partir da estimulação da planta do tabaco, denominado *ZMapp*, constituído por anticorpos monoclonais humanizados e que parece terem tido alguma eficácia clínica, num número escasso de casos em que já foi utilizado. A RBV tem eficácia clínica demonstrada contra algumas das infeções por hantavírus (um subgrupo dos bunivírus).

No que concerne aos rotavírus e aos rabdovírus estão disponíveis vacinas, mas não terapêutica antivírica, comprovadamente, eficaz, contra a raiva, tendo em consideração a sua extrema gravidade e a possibilidade de poder ser contraída, em acidentes de início pouco valorizados e, ainda, as manifestações clínicas consequentes só surgirem alguns meses depois, não levantando suspeita a não ser tardiamente, tem havido alguma tentativa de desenvolvimento de antivíricos.

Outras doenças de causa vírica, algumas de gravidade clínica marcada, como no caso das infeções por vírus Nipha e La Crosse, em que é legítimo a utilização da RBV, em desespero de causa, com alguma perspectiva de eficácia, mas sem que haja unanimidade entre os investigadores e clínicos.

Finalmente, tentativas de resposta a algumas questões de candente atualidade, como sejam as seguintes: a) Podem os antivíricos contribuir para a erradicação de certas infeções? b) Podem-se curar as infeções víricas crónicas? c) Podem as infeções víricas ser tratadas por medicamentos não diretamente com ação antivírica? d) Podem os próprios vírus serem utilizados para fins terapêuticos? e) Podem as infeções víricas auxiliar os mecanismos imunitários inespecíficos de defesa contra outro tipo de agentes microbianos? f) Pode a terapêutica antirretrovírica ser dirigida etiologicamente através de um diagnóstico preciso e rápido? g) Qual é o maior problema clínico com a antibioterapia múltipla? h) O acesso dos cidadãos à inovação terapêutica irá ser mais precoce ou tardio? i) Para onde caminha a Medicina?

TERAPÊUTICA ANTIFÚNGICA

**AIDA
PEREIRA**

A frequência das infecções fúngicas invasivas (IFIs) tem aumentado nas últimas duas décadas, devido, principalmente, ao número crescente de doentes imunocomprometidos. Estas infecções estão associadas a morbidade significativa, a estadias hospitalares prolongadas, a aumento dos custos associados aos cuidados de saúde e a mortalidade elevada. As estratégias para a diminuição da prevalência de IFIs, como a profilaxia ou a terapêutica antifúngica preventiva, tornaram-se comuns em populações selecionadas, o que permite maior número de diagnósticos de infecções avançadas por *Candida* spp.

As infecções fúngicas representam uma ameaça contínua e séria para a saúde e vida humana e podem ser classificadas em: a) Reações alérgicas dirigidas a proteínas fúngicas; b) reações tóxicas a toxinas, presentes em certos fungos; c) infecções (micoses). O homem é muito suscetível a infecções fúngicas, em geral sistêmicas superficiais, cutâneas, subcutâneas e, em determinadas situações, sistêmicas invasivas, profundas, com disseminação hematogénica, e com envolvimento de órgãos específicos. As infecções invasivas são, com frequência, causadas por leveduras, como *Candida* spp e *Cryptococcus* spp, fungos filamentosos, como *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp ou *Mucor* ou, menos vezes, por fungos dimórficos, incluindo *Coccidioides*, *Blastomyces* ou *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas ocorrem, principalmente, em indivíduos vulneráveis, como crianças no período neonatal, doentes neoplásicos sob quimioterapia, transplantados de órgão, queimados e infetados por VIH. Outros fatores de risco como a corticoterapia, a antibioterapia, a diabetes *mellitus*, a desnutrição, a neutropenia e os estados pós cirúrgicos podem contribuir para o desenvolvimento das IFIs.

Atualmente, apenas três classes de antifúngicos estão aprovados para o tratamento de doentes com IFIs – polienos, triazóis e equinocandinas. O mecanismo de ação dos antifúngicos resulta da disrupção da membrana celular, da inibição da divisão celular e da formação da parede celular, visando o ergosterol, o lanosterol 14- α -demetilase e a b-1,3 glucano, respetivamente. Os antifúngicos disponíveis têm eficácia modesta e toxicidade significativa, pelo que formulações novas destes fármacos têm sido desenvolvidas, por forma a obstar á ocorrência de efeitos adversos, associados às formulações originais.

O início da terapêutica antifúngica é sempre de forma empírica, devendo o clínico ter em linha de conta a presença de possíveis resistências intrínseca (primária) ou extrínseca (secundária) aos antifúngicos, obrigando-o a conhecer as espécies que apresentam resistências primárias aos antifúngicos como *Candida lusitanae*, *Scedosporium prolificans*, *Fusarium spp* e *Aspergillus terreus* à anfotericina B, *Cryptococcus neoformans* às equinocandinas e os agentes responsáveis por mucormicose resistentes a, praticamente, todos os azóis (exceto posaconazol) e à caspofungina. O exame cultural e o teste de suscetibilidade, aos antifúngicos, permitem seleção melhor dos mesmos e a resolução dos casos de resistência extrínseca.

A resistência secundária está, sobretudo, associada ao uso generalizado e prolongado de azóis, nomeadamente fluconazol, em infetados por VIH, no tratamento de candidose orofaríngea recorrente, contribuindo para o aumento da incidência de infeções por *Candida spp*, com resistência em evolução e/ou infeções por *Candida não-albicans*, com resistência intrínseca. As taxas de resistência de alto nível aos azóis, no caso *C. glabrata*, têm aumentado gradualmente, o que é preocupante, visto que muitas destas estirpes são, também, resistentes às equinocandinas. Recentemente, foram descritos casos de resistência de *Aspergillus* aos azóis. Ademais, *Candida auris* identificada pela primeira vez, em 2009, e responsável por IFI, com elevada mortalidade, foi considerada uma estirpe emergente e uma ameaça à saúde global, devido à sua natureza multirresistente. De acordo com meta-análise recente, 44,29% de *C. auris* é resistente ao fluconazol, 15,46% à anfotericina B e 12,67% ao voriconazol, o que limita as opções de tratamento, levando à necessidade do desenvolvimento de novos antifúngicos.

As estratégias de prevenção e combate à resistência aos antifúngicos, como o estabelecimento do diagnóstico rápido e precoce, o uso correto dos antifúngicos disponíveis, o desenvolvimento de novas moléculas antifúngicas, com melhor perfil farmacocinético e maior atividade antifúngica, a utilização de terapêutica combinada (demonstrada na criptococose) e o incremento da dose terapêutica têm sido implementadas, para evitar que a resistência aos antifúngicos alcance as dimensões da resistência bacteriana.

Referências Bibliográficas

- Chang YL, Yu SJ, Heitman J, Wellington M, Chen YL. New facets of antifungal therapy. *Virulence*. 2017;8(2):222-36
- Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence*. 2017;8(6):658-72
- Rudramurthy SM, Colley T, Abdolrasouli A, Ashman J, Dhaliwal M, Kaur H, *et al.* In vitro antifungal activity of a novel topical triazole

PC945 against emerging yeast *Candida auris*. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(10):2943-9

FEBRE E SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADA

ISABEL

ALDIR

A definição clássica de síndrome febril indeterminada (SFI), estabelecida em 1961, por Petersdorf e Beeson, aplica-se perante a existência de febre $> 38,3^{\circ}\text{C}$ (em várias determinações), com duração de, pelo menos, três semanas e sem diagnóstico estabelecido, após uma semana de estudo, em internamento.

Esta definição foi, largamente, utilizada no sentido de permitir comparar diferentes estudos, realizados em diferentes populações de doentes, épocas e locais geográficos.

Devido a alterações nas práticas clínicas e à emergência de circunstâncias novas, esta definição foi adaptada, no sentido de não ser incluído o critério de internamento (o estudo etiológico mais exigente é hoje passível de ser realizado em ambulatório, na larga maioria das situações). Simultaneamente, foram consideradas entidades específicas, em que o tempo de duração para se considerar a SFI não necessita de ser tão prolongado e individualizaram-se as SFIs associadas a cuidados de saúde, à presença de neutropenia e à infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Mas, a duração ou intensidade da febre não são as únicas características a serem consideradas na SFI. Assim, devem ser incluídos os seguintes aspetos:

- História clínica com exame objetivo
- Hemograma completo, incluindo contagem diferencial e plaquetária
- Avaliação bioquímica básica de rotina, incluindo hepática e, se alterada, as serologias das hepatites A, B e C
- Avaliação da urina, incluindo exame microscópico e cultural
- Culturas de sangue (três, com colheitas de diferentes locais e com um intervalo de, pelo menos, várias horas entre cada colheita)
- Radiografia do tórax
- Outros exames, de acordo com algum sinal ou sintoma orientador

Em termos etiológicos, e de forma consistentemente ao longo de décadas, a maioria dos casos de SFI enquadra-se em três categorias gerais de doença:

- a) Infeções
- b) Neoplasias
- c) Conectivites

Os avanços científicos e tecnológicos permitiram, numa fase inicial, acelerar e aumentar o número de casos em que se conseguiu o diagnóstico definitivo.

Efetivamente, a proporção de SFI, não diagnosticadas caiu de mais de 75% na década de 30, do século passado, para menos de 10%, na década de 50. Desde então, a fração de SFI, em que não se chegou ao diagnóstico definitivo (etiológico), aumentou constantemente.

No diagnóstico, o aspeto mais importante é a história cuidadosa e a reavaliação frequente do doente.

A colheita de dados anamnésicos não deve esquecer as viagens, ainda que não recentes e a destinos considerados não exóticos, o contacto com animais (domésticos ou selvagens), a presença de comorbilidades, a história medicamentosa e estilos de vida, bem como as condições habitacionais e o contacto com outros doentes.

Hoje, a facilidade das deslocações pode confrontar com doenças, geograficamente, mais restritas, com as quais não se está familiarizado, tais como malária, leishmaniose, filariose, esquistossomose, dengue, doença por vírus Chikungunya ou por vírus Zika, babesiose, erliquiose, entre outras entidades. No entanto, e apesar da grande variedade de doenças exóticas, as infeções mais comuns, relacionadas com a SFI, continuam a ser a tuberculose, a febre tifóide, os abscessos amebianos e a malária.

Há que ter presente que a febre de origem desconhecida é mais vezes causada por uma apresentação atípica de uma entidade comum, do que uma apresentação comum de uma doença rara.

Determinadas características dos doentes podem influenciar as respetivas etiologias, sendo exemplos a idade, a infeção por VIH (em que a etiologia reflete comumente o grau de imunossupressão), a neutropenia (com a possibilidade maior de se estar perante bacteriemias e infeções fúngicas) e a possibilidade do quadro febril estar associado a cuidados de saúde (com agentes microbianos habituais e com distintos perfis de sensibilidade aos antimicrobianos).

Se a história clínica ou o exame objetivo e os resultados dos exames complementares iniciais indicarem uma causa possível, os exames subsequentes devem ser orientados para a etiologia suspeita.

O recurso a provas terapêuticas, nomeadamente com antimicrobianos ou com corticoides, raramente permite estabelecer o diagnóstico definitivo, podendo ser um fator de maior confundimento, pelo que o seu uso deve ser muito judicioso. Efetivamente, o rendimento dos resultados dos estudos microbiológicos pode ficar comprometido e, por outro lado, o início dos

antimicrobianos pode melhorar, mas não resolver um processo infeccioso, como o do abscesso oculto, com eventual indicação para drenagem adjuvante. Já uma prova terapêutica com corticoides não deve substituir as biopsias relevantes, para se estabelecer o diagnóstico de uma doença do conectivo. Por outro lado, a apirexia conseguida com a administração de um anti-inflamatório não esteroide e, em particular, de naproxeno, classicamente utilizado para reforçar a hipótese de febre de natureza neoplásica (especialmente associada a linfomas), não é, suficientemente, específica, do ponto de vista do doente em questão.

Não se consegue chegar ao diagnóstico etiológico, em 9-51% dos casos mas, por regra, o prognóstico é favorável. Nas situações em que se chega ao diagnóstico, o prognóstico está dependente deste.

Referências Bibliográficas

- Santana LFE, Rodrigues MS, Silva MPA, Brito RJVC, Nicacio JM, Duarte RMSC, *et al.* Fever of unknown origin – a literature review. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2019;65(8):1109-15
- Unger M, Karanikas G, Kerschbaumer A, Winkler S, Aletaha D. Fever of unknown origin (FUO) revised. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21-22):796-801
- Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: Review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(5):ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132

INFEÇÕES DO APARELHO URINÁRIO

**João
SÁ**

De entre as muitas questões relevantes do quotidiano clínico, as infeções urinárias são uma das principais, pela frequência e pela gravidade. Estima-se que a sua incidência, em mulheres jovens, seja de 0,5-0,7/indivíduo/ano e, nas idosas, 0,07/indivíduo/anos. No sexo masculino os valores são mais baixos, isto é 5-8 infeções/ano/10.000 indivíduos. O seu impacto social, laboral e económico merece uma avaliação rigorosa, que não se extrai da literatura técnica publicada.

Descrevem-se infeções urinárias de acordo com o local anatómico afetado (altas e baixas), conforme a gravidade (não complicadas e complicadas) e em contexto epidemiológico (da comunidade e as associadas aos cuidados de saúde). As infeções urinárias complicadas são definidas, operacionalmente, pela presença de urinocultura positiva, associada a, pelo menos, um dos critérios seguintes sexo masculino, idoso, infeção adquirida em meio hospitalar, gravidez, intervenção urológica recente, utilização recente de antimicrobianos, sintomas > 7 dias desde a apresentação, diabetes *mellitus* e imunossupressão, presença de catéter, stent ou estoma (uretral, ureteral ou renal) ou cateterização vesical intermitente, resíduo vesical > 100mL, uropatia obstrutiva, refluxo vesicoureteral ou outras anomalias funcionais (bexiga neurogénica), conduto ileal, lesão química ou de radiação do urotélio, transplante e insuficiência renal crónica.

A expressão clínica das infeções urinárias altas é, essencialmente, sistémica. Nas baixas, predominam os sintomas de disfunção vesicouretral.

O estudo bacteriológico de urina, com teste de sensibilidade aos antibióticos, é o exame complementar mais importante, permitindo o apuramento da etiologia microbiológica e a adoção de uma estratégia antibiótica orientada. Porém, e ao contrário do que é prática habitual, é dispensável, no contexto de cistite aguda não complicada, cuja história tem um valor preditivo positivo de 90%.

A pielonefrite aguda, sobretudo se complicada, requer internamento para vigilância da função renal, rastreio de extensão local ou sistémica (por exemplo, abscesso e urosépsis) e antibioterapia endovenosa.

A ultrassonografia do aparelho urinário e a Uro-TAC são os estudos de imagem, empregues com maior frequência na avaliação dos distúrbios anatómicos, predisponentes potenciais das infeções, nas complicações que destas decorrem e no estudo dos episódios infecciosos recorrentes.

As enterobacteriáceas, particularmente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, são os agentes infecciosos mais comuns, mas o isolamento de organismos Gram-positivo *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus* e *saprophyticus* constitui, também, uma ocorrência frequente. A deteção de bactérias Gram-negativo, possuidoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL), reduz, drasticamente, as opções na escolha de antibacterianos ativos, constituindo um problema grave, epidemiológico e clínico.

Na gestante, a infeção urinária é uma ocorrência séria, pela maior frequência de evolução de cistite para pielonefrite, pela gravidade e pelo risco de fim precoce da gravidez. O perfil microbiológico é sobreponível ao da infeção na mulher não grávida, mas para que se oriente a prescrição de antibióticos, a urinocultura é obrigatória. Regimes de terapêutica antibiótica de curta duração devem ser adoptados, na cistite, e de 1-2 semanas na pielonefrite, evitando os antibióticos da classe das quinolonas.

As infeções urinárias, associadas à presença de cateter vesical, são frequentes (1,4-1,7/1.000 dias cateter), tendo como fatores de risco, entre outros, o sexo feminino, a idade, a diabetes *mellitus*, a colonização do saco de drenagem e os erros de manutenção do dispositivo. Os agentes responsáveis são idênticos aos da cistite aguda, sublinhando-se a ocorrência mais frequente de *Pseudomonas aeruginosa* e de fungos, como patogénicos principais.

Relembrem-se, por fim, os critérios de escolha dos antimicrobianos, para o tratamento das infeções urinárias - local anatómico, marcadores de infeção complicada, microrganismos mais frequentes, epidemiologia local, padrão de resistências conhecido, efeitos adversos e fenómenos atópicos potenciais, facilidade de adesão à terapêutica, cumprindo com rigor os protocolos aconselhados pelos documentos-guia emanados pelas sociedades científicas e entidades reguladoras técnicas oficiais.

Referências Bibliográficas

- EUA Guidelines on Urologic Infection 2015 & 2018
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84

- Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;11:1028-37
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-20
- Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Annals of Internal Medicine*, 2017;167(7), ITC49
- IDSA 2019 Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria

ENDOCARDITES INFECIOSAS

RUI PROENÇA

As endocardites infecciosas (EI), malgrado todos os progressos da medicina, são doenças temíveis, pela sua elevada morbidade e mortalidade. Mesmo as que curam com a antibioterapia e a cirurgia deixam, muitas vezes, sequelas permanentes e riscos de reinfeção. As EI eram raras no passado (cerca de três casos por 100.000/ano), mas, progressivamente, tornaram-se mais frequentes em grupos de risco, de que é exemplo o dos utilizadores de drogas injetáveis (UDIs) (120 casos por 100.000/ano nalgumas séries). O aumento das EI, associadas aos cuidados de saúde, está em progressão crescente. Calcula-se que 15-30% dos doentes com este tipo de endocardite morrem no hospital ou dentro de seis meses e muitos ficam com sequelas definitivas e risco de reinfeção, o que representa cerca de um terço das EI.

As resistências dos microrganismos, causadas pelo uso excessivo de antibióticos, nas unidades de saúde, tornaram-se epidémicas. Hoje, os hospitais e as unidades de saúde, particularmente as unidades de cuidados intensivos (UCIs), são lugares perigosos, pela emergência de estirpes de microrganismos multirresistentes.

Na patogenia das EI destacam-se quatro fatores principais – lesões endoteliais (podem não existir em válvulas nativas), bacteriemias, adesividade dos microrganismos e produção de vegetações.

A vegetação é a lesão característica e consiste numa massa de camadas de fibrina e de plaquetas, onde se encontram nichos com número elevado de microrganismos, alguns produtores de biofilme, verdadeiros santuários bacterianos onde, dificilmente, penetram os antibióticos. Estas vegetações sépticas podem alastrar e causar rotura das cordas tendinosas, de válvulas e levar à formação de abscessos e de embolias sépticas.

A epidemiologia das EI mudou, radicalmente, desde há cerca de seis decénios, com redução, impressionante, das formas clássicas associadas a valvulites causadas pela febre reumática e aumento progressivo de novos fatores predisponentes, como a utilização de substâncias por via endovenosa, escleroses degenerativas valvulares, válvulas protésicas, dispositivos intravasculares e défice da imunidade. As formas associadas aos cuidados de saúde representam, hoje, cerca de 30% dos casos, pelo que se justificam

medidas universais com técnicas assépticas, durante a inserção e manipulação de cateteres e de outros processos invasivos.

Serão referidas as diferentes formas de EI de evolução aguda e subaguda, do coração direito e do esquerdo e as relacionadas com os microrganismos causais – e apresentados alguns sinais e sintomas, por vezes atípicos, particularmente em idosos e, ainda, naqueles com comorbilidades, como os infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Com os progressos da medicina e com as modificações dos fatores predisponentes surgiram mudanças dramáticas na epidemiologia, na microbiologia dos agentes causais e nas medidas profiláticas. Dos agentes patogénicos destaca-se, em todas as casuísticas, *Staphylococcus aureus*, hoje o agente mais frequente. Apresenta características de ubiquidade, está presente na orofaringe ou na pele em cerca de 15% da população e tem-se tornado multirresistente quer nos isolados hospitalares, quer na comunidade.

O diagnóstico de EI é difícil, em particular nalguns subgrupos (portadores de próteses valvulares e de dispositivos intracardíacos) e, também, nos casos em que as hemoculturas são negativas. Os pilares fundamentais do diagnóstico são as hemoculturas e a ecocardiografia – ecocardiografia transtorácica (ETT) e ecocardiografia transesofágica (ETE). Para alguns agentes muito dificilmente cultiváveis, recorre-se a métodos serológicos e a testes genómicos (como a PCR *real time*) ou proteómicos, como o Maldi-tof. As técnicas imagiológicas, com leucócitos marcados com isótopos (PET com 18F-FDG), são úteis, nos casos de diagnóstico difícil, como nas infeções de válvulas protésicas. A ressonância magnética nuclear (RMN) e a tomografia axial computadorizada (TAC) podem ser indispensáveis para o diagnóstico de lesões perivalvulares e têm especial valor em embolias, particularmente cerebrais, que podem ser silenciosas e só reveláveis por estes métodos imagiológicos.

O diagnóstico fundamenta-se nos critérios maiores e menores de Duke modificados. As normas da *European Society of Cardiology* (2015) incluem as novas técnicas de imagiologia, assim como os novos critérios. Todos estes critérios são úteis, mas não substituem o julgamento clínico da equipa que trata o doente.

A prescrição apropriada de antimicrobianos é a pedra fundamental da terapêutica, mas há que ter em conta os seguintes fatores: a) As vegetações são tecidos sem vasos com baixa penetração dos antibióticos por simples difusão; b) as populações bacterianas são muito elevadas; c) os microrganismos estão em estado metabólico de hibernação, protegidos por

microfilmes e por estratos de fibrina (verdadeiros santuários); d) não há fagócitos.

Devem ser utilizados regímenes bactericidas e combinações sinérgicas, em doses elevadas, por via endovenosa e por períodos prolongados de tempo (≥ 6 semanas). Só assim se obtêm as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) nos tecidos infetados. Em válvulas nativas, com estirpes de bactérias menos agressivas e sensíveis aos antibióticos, como *Streptococcus viridans* pode-se reduzir o tratamento a 2-6 semanas. Nas situações graves preconiza-se terapêutica empírica, imediatamente após as hemoculturas, que cubra os microrganismos mais frequentes, de acordo com o contexto do doente, da epidemiologia e da clínica. Dada a duração do tratamento, se possível, deve utilizar-se um cateter venoso central, de inserção periférica.

O consenso mudou em relação ao uso dos aminoglicosídeos, como a gentamicina, antes recomendada em associação, na terapêutica da EI causada por estafilococos, em válvulas nativas. Esta família de antibióticos, pela toxicidade renal e benefícios muito discutíveis, deixou de ser aconselhada e, quando utilizada, deve ser administrada numa dose única diária.

Cerca de metade dos doentes com EI são sujeitos a tratamentos cirúrgicos. As três indicações principais para a cirurgia são: a) Insuficiência cardíaca; b) infeções descontroladas ou com agentes desconhecidos; c) prevenção das embolias. A insuficiência cardíaca, com rotura de válvulas ou de cordas tendinosas, é a complicação mais severa da EI. As infeções descontroladas são causadas, com frequência, por extensão perivalvular ou microrganismos difíceis de tratar. O embolismo complica 20-50% dos casos, quando as vegetações atingem o limiar crítico de cerca de 10 milímetros e o número de embolias reduz-se (6-21%), após início da antibioterapia e, ainda mais, se o tratamento for iniciado precocemente.

Dada a gravidade da EI e das suas sequelas e complicações, exige-se a participação de uma equipa multidisciplinar, que inclui generalistas, internistas, cardiologistas, cirurgiões cardíacos, microbiologistas, infeciologistas, neurologistas, neurocirurgiões e outras especialidades, que formam hoje o indispensável *Endocarditis Team*. Esta equipa é crucial para reduzir a mortalidade global da EI, que estabilizou nas duas últimas décadas [a mortalidade na fase aguda da cirurgia (25%), a do primeiro ano (30%) da doença], bem como a frequência das suas sequelas graves e definitivas. Também se recomenda que, de preferência, as EI sejam tratadas em centros de referência, com acesso a todas as especialidades e recursos.

Um assunto controverso é o *timing* da cirurgia – precoce ou mais tardia. Os doentes com complicações, como falência cardíaca e abscessos ou envolvimento neurológico devem ser acompanhados por outros especialistas. De referir que as complicações neurológicas sintomáticas ocorrem em 15-30% dos casos e associam-se com o excesso de mortalidade, morbidade e sequelas definitivas.

A profilaxia com antibióticos era recomendada no passado a muitos doentes com risco reduzido de infeção, como em intervenções estomatológicas ou outros processos com risco de bacteriemia. Nos últimos anos, esta prática corrente foi criticada e o consenso atual é de que a profilaxia só deve ser aconselhada em situações de alto risco de EI – doentes com válvulas protésicas, com episódios de endocardite prévia, cardiopatias cianóticas congénitas ou transplantados cardíacos com lesões valvulares ou com material protésico ou em casos excecionais.

Na prevenção da EI, deve-se insistir numa boa higiene oral, tratamento de infeções em curso, 15 dias antes da cirurgia, e na adoção de medidas assépticas, durante o cateterismo ou nos processos invasivos. Na cirurgia cardíaca, recomendam-se prevenções adicionais, como o rastreio de portadores de *S. aureus* na orofaringe e no seu tratamento, para além da antibioterapia peri-operatória.

Uma boa higiene dentária e gengival regular é mais importante do que a profilaxia com antibióticos, para reduzir o risco de EI. O exame periódico da cavidade bucal é obrigatório, para rastreio e tratamento de infeções. A educação do doente é crucial.

Referências Bibliográficas

- 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal* (2015) 36, 3075-3123doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- Mandell, Douglas, and Bennett's, Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennett J, Dolinand R, Blaser M. Endocarditis and Intravascular capítulo 82, 990-1028. Eighth Edition, 2015, Saunders
- Rajani R, Klein JL-Infective endocarditis: A contemporary update. *Clinical Med (London)* January 2020. DOI:<https://doi.org/107821/clinicamed.cme.20.1.1>

INFEÇÕES DA PELE E DOS TECIDOS MOLES

**Luís
TRINDADE**

A pele íntegra é uma barreira eficaz à penetração de microrganismos. Para que ocorra infecção cutânea é necessário que haja alteração dos mecanismos de defesa - estrutura anatômica, pH baixo, secreção pilossebácea e flora comensal - da irrigação sanguínea ou compromisso da imunidade.

As infecções da pele e das partes moles têm lugar importante na prática diária da Infeciologia, em particular, nas últimas décadas, no diagnóstico clínico da síndrome de imunodeficiência adquirida (sida).

Os infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) podem sofrer de doenças da pele comuns, com apresentações atípicas, dificultando o diagnóstico. Por exemplo, a infecção por vírus herpes simples (VHS) labial, pode manifestar-se com grandes úlceras superficiais ou lesões ulceradas profundas, as erupções secundárias à sífilis podem ulcerar e formar lesões acompanhadas por febre elevada. A terapêutica antirretrovírica (TARV) alterou o quadro dermatológico nos infetados por VIH, reduzindo o número total destes doentes, com problemas da pele, em cerca de 40%, contudo, a percentagem com reações cutâneas aos antirretrovíricos (ARVs) subiu. A educação para prevenir as doenças provocadas pela exposição solar, as práticas de sexo seguro e os cuidados com a pele, no sentido de evitar infecções, devem estar presentes nas consultas.

As infecções da pele e das partes moles podem classificar-se em superficiais (por exemplo, impétigo, foliculite, intertrigo, hidrosadenite, oníquia e perioníquia), dermoepidérmicas (por exemplo, erisipela, linfangite e panarício) e dermohipodérmicas (por exemplo, celulite e abscesso). Estas infecções podem, também, dividir-se em bacterianas, víricas e fúngicas.

As infecções da pele e das partes moles podem ser causadas por inúmeros agentes aeróbios, anaeróbios, micobactérias, vírus, fungos e parasitas pelo que, na impossibilidade de se fazer referência a todas, serão citadas, apenas, algumas.

a) Infecções bacterianas

- Foliculites e impetigo
 - Causadas por estafilococos e/ou estreptococos (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*).
 - Nos infetados por VIH, as foliculites têm tendência a formar pápulas e pústulas maiores e o impetigo localiza-se, em geral, nas grandes pregas e não na face, como nos imunocompetentes.
- Abscessos e celulite
 - Os agentes mais frequentes são estafilococos ou estreptococos.
 - Nos utilizadores de drogas injetáveis (UDIs) podem resultar de inoculação direta de microrganismos, introdução da flora da pele nos tecidos ou infeção secundária de áreas traumatizadas, por drogas esclerosantes ou diluentes.
 - Nos infetados por VIH, são processos, por vezes, mais agressivos e destrutivos, ultrapassando, com alguma frequência, a fáscia e causando necrose muscular, principalmente quando as estirpes são produtoras de toxinas ou quando *Pseudomonas aeruginosa* é o organismo infetante.

b) Infecções necrosantes (gangrena e fascíte)

- De nomenclatura confusa, com várias classificações.
- Com destruição tecidual extensa, trombose dos vasos sanguíneos e abundância de bactérias com propagação através das fásCIAS.

c) Síndromes tóxicas associadas às infeções cutâneas

- Síndrome da pele escaldada estafilocócica.
- Síndrome do choque tóxico.

d) Angiomatose bacilar

Tem diminuído de frequência nos infetados por VIH, com a introdução da TARV. As lesões cutâneas expressam-se por pápulas vasculares, vermelhas ou purpúricas, levantando problemas de diagnóstico diferencial com o sarcoma de Kaposi. Além de responder à terapêutica com eritromicina é, também, sensível ao cotrimoxazol, o que ajuda a explicar a sua baixa incidência.

e) Infecções víricas

- Herpes simples (VHS)
 - Comum na população em geral.
 - No imunodeprimido pode tornar-se persistente, geralmente sob a forma de ulceração perianal ou verrucosa.

 - Herpes zoster (VVZ)
 - VVZ causa duas doenças, clinicamente, distintas, isto é, a varicela e a zona.
 - É um dos indicadores precoces da infecção por VIH, surgindo com valores de linfócitos TCD4⁺, ainda, elevados.
- f) Condilomas
- Infecções por vírus do papiloma humano (VPH).
 - Lesões sésseis localizadas nos órgãos sexuais e na região perianal.
 - São as lesões que, com mais frequência, fazem suspeitar de infecção por VIH, principalmente quando se tornam exuberantes, com aspeto de couve-flor, na região perianal.
- g) Infecções fúngicas
- Candidose
 - A incidência de doenças provocadas por *Candida* tem aumentado nas últimas quatro décadas.
 - A diversidade na expressão clínica tem sido documentada.
 - A candidose oral é a mais frequente infecção fúngica, em infetados por VIH.

 - Pitiríase versicolor
 - Papel patogénico de *Malassezia furfur*, que é um comensal normal na superfície da pele.
 - Menos frequente do que as outras micoses superficiais, em infetados por VIH, no entanto, pode ser extensa e persistente nalguns casos.

Referências Bibliográficas

- The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy, 49th Edition, 2019
- Antibiotic Essentials, twelfth edition, 2013, Burke A. Cunha
- Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America

INFEÇÕES DE PRÓTESES E DISPOSITIVOS INTRAVASCULARES

CARLA
MIMOSO SANTOS

As infeções relacionadas com cateteres intravasculares representam cerca de um quinto das infeções associadas aos cuidados de saúde. Ocorrem em > 10% dos doentes admitidos em unidades de cuidados intensivos (UCIs), refletindo-se no aumento de 7,54 dias de tempo de internamento hospitalar. São responsáveis por 16-25% de mortalidade, não sendo, ainda, de negligenciar as possíveis implicações destas infeções, no aumento das resistências da flora microbiana hospitalar.

Subjacente às infeções relacionadas com cateter, ou seja, infeções associadas a corpo estranho, está o conceito de biofilme. O biofilme comporta-se como “um ambiente protetor das bactérias”, que as defende dos anticorpos e da fagocitose, pelo sistema imunitário, dificulta o acesso dos antibióticos e facilita a aquisição de resistência antibiótica.

Os microrganismos mais vezes implicados nas infeções relacionadas, com cateteres intravasculares, são Gram-positivo, colonizantes da pele, *Staphylococci* coagulase-negativo (como *S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus* (em mais de 50% dos casos meticilina resistentes – MRSA) e *Enterococcus* spp.

São aceites como metodologias, que permitem confirmar a infeção, no caso de se retirar o cateter, a quantificação de ≥ 100 cfu, no líquido de sonicação do cateter (técnica quantitativa), ou crescimento ≥ 15 cfu, após rolamento da ponta do cateter em placa de Petri (técnica semiquantitativa), desde que se isole o mesmo microrganismo, em hemocultura periférica concomitante. No caso de se pretender manter o cateter, as metodologias aceites são a colheita de sangue para hemoculturas simultâneas, com relação $\geq 3:1$ na quantificação das cfu, entre o resultado da hemocultura colhida através do cateter e a de um vaso periférico, e a diferença de tempo para a positividade (DTP), em que a hemocultura colhida pelo cateter é positiva, pelo menos, duas horas mais cedo do que a colhida no sangue periférico. Em Portugal, as técnicas quantitativas não estão disponíveis, sendo a técnica de DTP efetuada, apenas, nalguns laboratórios.

A terapêutica empírica, preconizada para estas infeções, assenta na utilização de vancomicina, se a prevalência de MRSA for elevada, como é o caso de Portugal. Não está indicada a utilização de linezolida empiricamente, dado ser

um antibiótico bacteriostático. A daptomicina, antibiótico comercializado em Portugal, desde 2006, apresenta atividade sobre *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) e MRSA e sobre o biofilme, mas pelo seu custo elevado, comparativamente com a vancomicina, vê a sua utilização, neste tipo de infeções, reservada aos casos com contraindicação para a vancomicina e de infeções por MRSA com CIMs $\geq 1,5 \mu\text{g/mL}$, estirpes com susceptibilidade diminuída à vancomicina, como acontece nas recomendações para o tratamento da infeção por *Staphylococcus* spp, no Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte (CHULN).

A melhor estratégia no controlo das infeções nosocomiais, nomeadamente nas relacionadas com cateteres, continua a ser a correta lavagem das mãos, assim como o cumprimento estrito das normas, para a sua colocação e manutenção, implementação de programas de formação e treino dos profissionais e vigilância epidemiológica da infeção, relacionada com cateteres intravasculares.

Referências Bibliográficas

- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4):S1-34
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45
- Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleeny-Blabac M, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1222-37
- Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, Bouza, E, Capdevila, JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Medicina Intensiva*, 2018;42(1), 5–36

INFEÇÕES OSTEOARTICULARES

**JOAQUIM
OLIVEIRA**

As infeções osteoarticulares constituem um tema muito vasto e complexo, impossível de ser referido em toda a sua extensão, no curto período disponível.

ARTRITES SÉPTICAS

As artrites sépticas são causadas pela invasão direta do espaço articular por microrganismos, tipicamente, bactérias piogénicas. No entanto, também vírus, micobactérias e fungos podem estar implicados. As artrites reativas representam um processo inflamatório asséptico, em resposta a um processo inflamatório extra-articular. Apenas uma breve referência às artrites crónicas, particularmente a tuberculose e a brucelose, por serem, ainda, uma patologia sempre a ponderar, no diagnóstico diferencial das artrites em Portugal.

As artrites apresentam incidência de 2-10/100.000 pessoas/ano. Os fatores predisponentes mais importantes são a doença articular prévia, a idade avançada, as doenças crónicas sistémicas, a imunodepressão, os traumatismos, as próteses articulares, a utilização de drogas injetáveis e a endocardite.

Tradicionalmente, distinguem-se as artrites sépticas entre gonocócicas e não gonocócicas. A incidência das primeiras tem vindo a decrescer, sendo, apesar disso, uma causa importante, sempre a considerar, no adulto jovem, sexualmente ativo. As artrites não gonocócicas são causadas por uma variedade de microrganismos, sendo de destacar os estafilococos e estreptococos e, também, alguns bacilos Gram-negativo. O contexto clínico e epidemiológico deve ser, cuidadosamente, detalhado uma vez que pode sugerir algumas bactérias peculiares.

No diagnóstico, assume particular relevância a artrocentese, com estudo citológico e microbiológico do líquido articular.

A terapêutica antibiótica deve ser precoce e adequada ao gérmen em causa, de modo a evitar ou limitar o dano articular, que pode ocasionar sequelas permanentes.

As infecções articulares crônicas são caracterizadas por um início insidioso e um curso mais indolente, apresentam um leque de etiologias diversificadas, podendo estar implicadas bactérias, fungos, micobactérias e parasitas.

Embora as infecções articulares, em articulações com material protésico, ocorram com cada vez maior frequência, não são aqui referidas.

OSTEOMIELETTE

A osteomielite continua, ainda hoje, a ser uma doença infecciosa de grande dificuldade de diagnóstico e de terapêutica, podendo ter origem hematogênica ou ser o resultado da inoculação direta, por traumatismo ou cirurgia. A classificação de Cierny e Mader, aqui apresentada, tem implicações no diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Tipo anatómico
Estádio 1 – osteomielite medular
Estádio 2 – osteomielite superficial
Estádio 3 – osteomielite focalizada
Estádio 4 – osteomielite difusa

Classe fisiológica
A Hospedeiro – normal
B Hospedeiro – comprometido
Compromisso sistêmico (Bs)
Compromisso local (Bi)
Compromisso local e sistêmico (Bis)
C Hospedeiro – tratamento pior do que a doença

Fatores locais ou sistêmicos que comprometem a vigilância imunitária, o metabolismo ou a vascularização local

Sistêmica (Bs)	Local (Bi)
Malnutrição	Linfedema crônico
Insuficiência hepática e renal	Compromisso de grandes vasos
Diabetes <i>mellitus</i>	Compromisso da microcirculação
Hipóxia crônica	Vasculite
Doença imunitária	Estase venosa
Neoplasia	Cicatrizes extensas
Idades extremas da vida	Fibrose da radioterapia
Imunossupressão	Neuropatia
	Tabagismo

A osteomielite é uma condição que necessita, quase sempre, de intervenção cirúrgica e cujos princípios e objetivos fundamentais são o desbridamento

extenso e a drenagem adequada de todo o tecido infetado, remoção de todo o material estranho ou sequestros ósseos, correção de espaços mortos, estabilização de fraturas infetadas e encerramento completo das feridas.

ESPONDILODISCITE

A espondilodiscite, pela sua importância crescente, merece uma referência particular, dado que é a infecção óssea com maior dificuldade de diagnóstico e de terapêutica. Com frequência, tem um carácter indolente, particularmente quando a causa é *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, outros microrganismos podem estar implicados, nomeadamente *Brucella* e outros agentes piogénicos, como sejam *Staphylococcus aureus*, estreptococos e bacilos Gram-negativo. O diagnóstico é difícil, devendo, sempre que possível, ser orientado pelos resultados da punção-aspiração do abscesso ou colhidos vários fragmentos por biopsia guiada por imagem. Estas colheitas deverão ser objeto de estudo anatomopatológico, mas, também, microbiológico, incluindo o recurso às técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR). Desta maneira, alguns autores apresentam resultados positivos, em 50-90% dos casos, dependendo do agente etiológico.

Por outro lado, trata-se de patologia que requer intervenção multidisciplinar. A cirurgia está indicada, quando há compromisso neurológico, instabilidade óssea, necessidade de drenagem de coleções abcedadas, extirpação de sequestros ósseos ou de material estranho.

O repouso absoluto no leito é crucial, nas primeiras 3-4 semanas de tratamento, com posterior levante, se evolução favorável, com apoio de dorsolombostato.

Como nota final, relativamente às espondilodiscites, quero relevar os seguintes aspetos: a sua ocorrência em taxas crescentes, decorrente do maior número de indivíduos com terrenos predisponentes; a premência de uma suspeição de diagnóstico elevada para que, atempadamente, sejam tomadas as medidas terapêuticas adequadas; não esquecer que muitas das patologias subjacentes já condicionam dor óssea, acompanhada por períodos de febre, o que pode levar a desvalorizar a possibilidade de infecção intercorrente; a necessidade e vantagem de intervenção multidisciplinar tendo em consideração a grande complexidade desta patologia.

Referências Bibliográficas

- Ross JJ. Septic Arthritis of Native Joints. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):203-18

- Babic M, Simpfendorfer CS. Infections of the Spine. *Infect Dis Clin N Am.* 2017;31:279-97
- Mandell, Douglas, Bennett's, 9th Edition 2020

MENINGITES E ENCEFALITES

FÁBIO

COTA MEDEIROS

As infecções do sistema nervoso central (SNC), apesar de raras, são de extrema relevância clínica. Bactérias, vírus, fungos e parasitas podem infectar o SNC. Dependendo de fatores múltiplos (o agente, a via de infecção e a suscetibilidade do hospedeiro), a infecção do SNC pode adotar várias formas de apresentação, desde a fulminante até à instalação ao longo de meses. Considerando a heterogeneidade da apresentação clínica é necessário manter, sempre, elevado nível de suspeição clínica.

Apesar da meningite bacteriana ser a forma mais relevante, é necessário considerar a possibilidade de outras etiologias infecciosas, bem como causas não infecciosas. A meningite bacteriana caracteriza-se, clinicamente, pela tríade clássica de febre, cefaleia e rigidez da nuca, podendo acompanhar-se, também, de fotossensibilidade, alteração do estado de consciência e sintomas gerais inespecíficos. O desenvolvimento de défices neurológicos focais poderá ser sugestivo de complicação. Na avaliação semiológica do doente, com suspeita de meningite, a presença de sinais de irritação meníngea deve ser, ativamente, pesquisada. Contudo, a ausência destes sinais não permite excluir a hipótese de meningite e, apenas, o exame citoquímico de líquido, colhido por punção lombar, pode confirmar o diagnóstico. Perante a suspeita clínica, ou risco, de hipertensão intracraniana, deve ser efetuada tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC CE), previamente à punção lombar. São exemplos de indicação para TC CE, previamente à punção lombar, a presença de défice neurológico focal, crise convulsiva inaugural, depressão do estado de consciência (GCS < 10) e infecção em doente imunodeprimido. Caso haja necessidade de protelar a colheita de líquido, é prioritária a realização de hemoculturas.

Os principais agentes da meningite bacteriana, no adulto, são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Como consequência da introdução da vacinação ativa contra estes agentes bacterianos, tem-se verificado modificação da epidemiologia bacteriana, ao longo das últimas décadas.

Além da meningite bacteriana, é necessário considerar a hipótese de meningite vírica (líquor com pleocitose linfocitária), estando esta, provavelmente, subdiagnosticada. Como agentes destacam-se os Enterovirus

(com distribuição sazonal), os vírus herpes simples, os Arbovirus e vírus da imunodeficiência humana (VIH).

O doente imunodeprimido pode desenvolver meningite por agentes distintos, sendo exemplo disto a infecção por *Listeria monocytogenes* (por exemplo, idade > 50 anos) e a meningite tuberculosa e criptocócica, no doente com infecção por VIH.

O doente com meningite deve ser medicado na primeira hora após admissão hospitalar. Considerando as características da barreira hemato-encefálica, deve ser utilizada dose meníngea dos antibióticos e a seleção criteriosa do esquema, segundo a epidemiologia. No doente imunocompetente deve ser iniciada terapêutica com ceftriaxona, por via endovenosa 2 g, cada 12 horas, bem como considerar a utilização de vancomicina, em contexto de elevada taxa de resistência à penicilina pelo pneumococo. No doente com idade > 50 anos e imunossupressão deve ser coberta a infecção por *Listeria*, com a utilização de ampicilina. Em todo o caso, a antibioterapia deve ser ajustada, segundo o agente identificado *a posteriori*.

A profilaxia da meningite pode ser efetuada através da vacinação (por exemplo pneumocócica, meningocócica e *Haemophilus influenzae*) ou por quimioprofilaxia (no caso dos contactos próximos).

A encefalite pode-se manifestar por quadro inespecífico semelhante ao da meningite. Contudo, os sintomas de envolvimento cortical são mais frequentes. Apesar de descritas várias formas de encefalite, estas podem ser, clinicamente, indistinguíveis. Na primeira avaliação do doente com suspeita de encefalite, o clínico deve tentar distinguir a encefalite herpética das restantes, considerando o potencial terapêutico e as complicações associadas. À semelhança da meningite deve ser efetuada punção lombar, com recolha de líquido, em todos os casos de suspeita, salvo contra-indicação. A encefalite caracteriza-se por líquido de celularidade aumentada, com predomínio linfocitário, proteinorráquia ligeiramente aumentada e glicorráquia normal, podendo esta ser baixa, em algumas formas de encefalite vírica. Na encefalite herpética, em particular nas formas avançadas, o líquido pode ser hemático. O diagnóstico microbiológico clássico do líquido é limitado na avaliação etiológica da encefalite, pelo que os métodos moleculares e serológicos (soro de fase aguda e convalescença) são as principais vias de diagnóstico etiológico. O agente envolvido depende do contexto epidemiológico, pelo que a história clínica deve orientar a marcha diagnóstica. A ressonância magnética crâneo-encefálica (RMN CE) é o método de imagem de eleição na avaliação do doente com encefalite, podendo demonstrar sinais típicos, como é o caso de hipersinal em T2, no lobo temporal, aquando da encefalite herpética. Apesar

da limitação terapêutica, a encefalite herpética é aquela cuja intervenção é mais eficaz e determinante no prognóstico, pelo que o doente com suspeita de encefalite deve ser medicado com aciclovir, por via endovenosa, na dose de 10 mg/kg, de 8-8 horas.

A intervenção no doente com suspeita de meningite ou encefalite é uma emergência médica.

Referências Bibliográficas

- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, *et al.* The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):303-27
- Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;379(6):557-66
- van de Beek D, Cabellos C, Dzugova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, *et al.* ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S3762

MONONUCLEOSE INFECIOSA

ANA

MOUZINHO

A mononucleose infecciosa é definida pela tríade de febre, amigdalite e linfadenopatias, mas com um leque de polimorfismo clínico. Por outro lado, caracteriza-se pelas alterações laboratoriais de linfomonocitose e células mononucleadas atípicas. Esta entidade é causada, principalmente, por vírus Epstein Barr (VEB), da família dos vírus herpes. No entanto, outros agentes etiológicos são vírus citomegálico (VCM) e outros vírus herpes, *Toxoplasma gondii*, parvovírus, vírus da imunodeficiência humana (VIH), adenovírus, vírus das hepatites, mas, em regra, sem relevância clínica. A síndrome mononucleósica, com linfócitos atípicos, pode ser induzida por fármacos, essencialmente antiepiléticos, como a fenitoína e carbamazepina e antibióticos, como a isoniazida. O quadro clínico é muito semelhante ao da faringite estreptocócica e cerca de 20% dos doentes, com infecção por VEB, tratados com amoxicilina, desenvolvem exantema maculopapular. VEB tem distribuição mundial e está, amplamente, disseminado. O contágio é por contacto direto, sendo os doentes os reservatórios do vírus e a excreção vírica pode manter-se por vários meses. O pico de infecção é aos 15-24 anos, nos países ocidentais. A seroprevalência para VEB aumenta com a idade, sendo que nas crianças pequenas a infecção é, muitas vezes, subclínica. No adolescente e adulto jovem, a mononucleose infecciosa pode ter maior gravidade, por vezes com necessidade de internamento.

A relevância desta infecção resulta de três aspetos: a) Morbilidade na infecção aguda, com quadro febril prolongado e amplo espectro de complicações possíveis, desde obstrutivas, pela compressão extrínseca e intrínseca das adenopatias, autoimunes e sobreinfecção bacteriana, entre outras; b) a necessidade de diagnóstico diferencial com outras entidades, como doenças linfoproliferativas; c) sendo um vírus herpes, evolui para a latência e a reativação em doentes transplantados, pode causar doença linfoproliferativa grave e, potencialmente, fatal e está associado à ocorrência de diversos tumores.

Na infecção por VEB, o quadro clínico surge após um período de incubação longo de 4-6 semanas, com febre alta, faringite com exsudado acinzentado nas amígdalas, odinofagia importante, adenopatias generalizadas, de localização cervical, simétricas e volumosas, nas diversas cadeias, que condicionam a respiração bucal, dificuldade na deglutição e, em situações mais graves, dificuldade respiratória e apneia. VEB infeta os linfócitos B, com

consequente disseminação no sistema reticuloendotelial. Dado ter um envolvimento multissistêmico, são frequentes a hepatite com ou sem icterícia, hepatoesplenomegalia e exantema. Cerca de 25% dos doentes tem complicações hematológicas, como trombocitopenia, anemia hemolítica e, mais raramente, neutropenia. Praticamente, todos os órgãos e sistemas podem estar envolvidos e a maioria dos doentes, com infecção primária, evolue com quadro clínico “clássico”, mas outras formas clínicas sistêmicas podem ocorrer, em que a adinamia e a fadiga extremas são causa de morbidade significativa. Embora rara, a ruptura esplênica é uma complicação grave e temível.

VEB é uma das causas desencadeantes mais frequentes da síndrome de linfocitose hemofagocítica (HLH), uma doença genética, potencialmente, fatal e está associado ao linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo e linfomas de Hodgkin e de não-Hodgkin, em populações suscetíveis e, em áreas geográficas específicas.

O diagnóstico fundamenta-se num quadro clínico característico de febre, amigdalofaringite e adenopatias e nas alterações laboratoriais, como linfomonocitose, (> 10% linfócitos atípicos) e neutropenia, trombocitopenia e elevação das aminotransferases. A infecção por VEB induz a formação de anticorpos, que aglutinam eritrócitos de espécies, filogeneticamente, não relacionadas. A detecção de anticorpos, heterófilos é a base de testes serológicos não específicos da infecção aguda por VEB - teste de Paul Bunnell Davidsohn, que deteta a aglutinação de eritrócitos de carneiro, e o teste *Monospot*, que deteta a aglutinação de eritrócitos de cavalo. A presença de anticorpos heterófilos tem especificidade de cerca 100% e sensibilidade de 85%. Porém, nas crianças, até aos 3-4 anos, estes testes são, em regra, negativos. Em situações em que estes testes são negativos e/ou o diagnóstico é incerto, estão disponíveis testes específicos para detecção de anticorpos anti-VEB, por imunofluorescência ou ELISA. O anticorpo da cápside vírica (VCA), da classe IgM é um bom marcador da infecção aguda, enquanto o VCA, da classe IgG persiste para a vida. O anticorpo nuclear VEB (EBNA) só aparece quando o vírus estabelece latência, 6-12 meses depois. O anticorpo precoce (EA), da classe IgG, está presente na fase aguda e tem dois subtipos, IgG anti-D (desaparece após recuperação) e IgG anti-R. Outros métodos moleculares, como a carga vírica são utilizados, apenas, em situações específicas.

A terapêutica da mononucleose infecciosa é sintomática, com antipiréticos e anti-inflamatórios, hidratação e dieta, adequada às queixas de odinofagia, e redução da atividade física. Em situações particulares, como obstrução das

vias aéreas ou complicações hematológicas, pode ser útil a corticoterapia sistêmica.

Referências Bibliográficas

- Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. *UpToDate*
- Jenson HB. Epstein-Barr Virus. *Pediatrics in Review* Sep 2011;32(9):375-84
- Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th Edition 2018. Sarah S. Long, Charles G. Prober and Marc Fischer

PNEUMONIAS NA COMUNIDADE

FILIFE
FROES

A pneumonia é a resposta inflamatória de origem infecciosa do parênquima pulmonar, ou seja, da parte distal aos bronquíolos terminais e que envolve os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares, os sacos alveolares e os alvéolos. Esta estrutura é responsável por uma função vital à vida, as trocas gasosas ou hematose, o que significa que todas as pneumonias têm o potencial de gravidade e de risco de vida.

As pneumonias fazem parte da história do Homem e da Humanidade e o termo pneumonia tem origem na palavra grega “*pneumonía*” para inflamação do pulmão. Antes do advento da antibioterapia, estimava-se que mais de 75% dos casos de pneumonia resultava da bactéria Gram-positivo, *Pneumococcus*. Em 1881, Louis Pasteur e George M. Sternberg, de uma forma independente, descreveram este microrganismo, pela primeira vez, um feito histórico e notável para a altura, que Julius A. Fraenkel denominou *Pneumococcus*, porque causava pneumonia.

Vários são os critérios para classificar as pneumonias, mas os mais úteis são os epidemiológicos, que relacionam as características do hospedeiro e o local de aquisição. Assim, a Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é a pneumonia no adulto imunocompetente (ou com formas ligeiras de imunocompromisso), adquirida na comunidade, ou seja, fora do contexto hospitalar. Diferencia-se, deste modo, da pneumonia nosocomial ou adquirida em meio hospitalar e da pneumonia em imunocomprometido. Nesta última, o imunocompromisso condiciona um risco, não existente na PAC, de infeção por microrganismos incomuns a virulentos ou oportunistas.

A incidência da PAC tem vindo a aumentar, fruto de vários fatores e, em particular, do aumento da esperança média de vida e da maior prevalência de comorbilidades. No final do século passado, estimava-se a incidência de 5 a 11 casos por 1.000 adultos, ano. Dados mais recentes, apontam para um acréscimo de 16 a 23 casos por 1.000 pessoas/ano. Nos Estados Unidos da América (EUA), calcula-se que 30% dos episódios necessitem de hospitalização. Em Portugal, esse valor não está determinado, estimando-se de 25-50%. Esta diferenciação, em termos de local de tratamento, ambulatório ou internamento hospitalar, é determinante na medida em que a quase generalidade dos estudos ocorre em ambiente hospitalar, o mesmo aplicando-

se para a gravidade, mortalidade e custos. Admite-se que mais de 80% dos custos resultem da população internada.

A nível global, as pneumonias são a 4ª causa de morte a nível global, atrás da doença cardíaca isquémica, da doença cerebrovascular e da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), mas a 1ª causa para a qual existe terapêutica etiológica. Mesmo nos países mais desenvolvidos, a pneumonia é a primeira causa de morte por doença infecciosa e nos EUA, em 2014, foi a 8ª causa de morte nacional. Nos países da União Europeia, estima-se que ocorram, anualmente, cerca de 3 000 000 episódios de PAC, de que resultam 1 000 000 de internamentos.

Nos países europeus, a mortalidade atribuível à PAC apresenta grandes variações. Numa revisão publicada em 2011 por Welte e colegas com mais de três dezenas de estudos realizados em nove países europeus, verificou-se uma relação significativa entre o risco de mortalidade intra-hospitalar e o aumento de idade, com taxas de letalidade intrahospitalar que variaram entre 1,0 e 43,0%, de acordo com as características das populações avaliadas, nomeadamente a idade (*e.g.*, ≥ 65 anos), presença de comorbilidades, gravidade [*e.g.*, envolvimento multilobar, choque séptico, necessidade de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)], estado imunitário, resposta terapêutica e sensibilidade aos antimicrobianos.

Em Portugal continental, no período de 2000 a 2009, a PAC representou 3,7% do total dos internamentos de adultos por todas as causas, uma média de 3,6 internamentos por 1.000 habitantes e correspondendo a 81 internamentos por dia (1 internamento a cada 18 minutos), 16 óbitos por dia (1 óbito a cada 90 minutos) e 1 milhão de euros, exclusivamente em custos diretos, a cada 4,6 dias. De acordo com os últimos relatórios do Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, a pneumonia é 1ª causa de internamento e de mortalidade por doença respiratória.

O impacto da PAC, na história da humanidade, está bem patente na particularidade de as primeiras *Guidelines*, de âmbito mundial, publicadas para uma patologia, foram para a pneumonia da comunidade em 1993, num artigo pioneiro e visionário cujo primeiro autor foi Michael Niederman, galardoado com o Prémio AIR da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, em 2011.

O diagnóstico da PAC conjuga a presença de queixas respiratórias com manifestações sistémicas, com menos de 15 dias de evolução e na presença de um infiltrado pulmonar novo na radiografia do tórax. Na sintomatologia respiratória a tosse é quase sempre presente, geralmente com expectoração,

toracalgia, habitualmente com características pleuríticas, e, nas formas mais graves, com dispneia. O exame objetivo revela alterações focais torácicas e nas manifestações sistêmicas a febre é frequente, embora possa ocorrer apirexia em até 40% dos idosos. Na avaliação inicial da pneumonia, a oximetria de pulso tem vindo a ser cada vez mais utilizada na avaliação das trocas gasosas para efeitos de confirmação diagnóstica e de estratificação da gravidade, por exemplo quando a SpO_2 é $\leq 93\%$ em indivíduos sem patologia respiratória crónica. O doente idoso levanta problemas de maior dificuldade de diagnóstico pela menor exuberância das queixas respiratórias e maior prostração, confusão e descompensação de comorbilidades.

Na estratificação da gravidade existem várias pontuações preditivas, das quais se destaca o CURB-65 (*Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood Pressure* – idade ≥ 65 anos) para referenciação hospitalar do doente, o *Pneumonia Severity Index* (PSI), para identificação dos doentes que podem ser tratados com segurança no domicílio e os critérios IDSA/ATS (*major* e *minor*), para rastreio precoce dos doentes com necessidade de cuidados intensivos. Nenhuma destas pontuações deve substituir o raciocínio clínico e nas limitações nenhuma avalia as condições sociais.

Na intervenção terapêutica deve-se ter em atenção a epidemiologia local, as características do hospedeiro, nomeadamente fatores de risco e sociais, e os recursos disponíveis. Nos microrganismos, a cobertura de *Pneumococcus* é mandatória, sabendo-se que é mais prevalente nos países com maior incidência de fumadores e nos que apresentam menores taxas de cobertura da vacina conjugada. Os microrganismos atípicos apresentam importantes variações regionais, sendo mais frequentes no sul da Europa e na bacia do Mediterrâneo. Admite-se aumento das pneumonias a bactérias do género *Legionella* em resultado da industrialização e, eventualmente, como consequência do aquecimento global.

Nos doentes internados, os esquemas terapêuticos mais habituais associam um beta-lactâmico, por exemplo, a amoxicilina/ácido clavulânico ou a ceftriaxona, com um macrólido. Em alternativa, uma fluoroquinolona em monoterapia. Nas formas mais graves, com necessidade de internamento em UCI, a monoterapia não está recomendada e as propostas terapêuticas habituais são um beta-lactâmico com um macrólido ou um beta-lactâmico com uma fluoroquinolona. Vários estudos apontam para um maior benefício em termos de redução de mortalidade na combinação com um macrólido.

Finalmente e atendendo ao potencial de gravidade das pneumonias, a melhor forma de as tratar é a prevenção. A prevenção inclui a atuação em fatores de risco modificáveis, tais como, o álcool, o tabaco, o controlo das doenças

crônicas, a higiene oral, o uso criterioso das terapêuticas imunossupressoras e o estado nutricional. A prevenção inclui, também, a melhoria das defesas do hospedeiro com a vacinação contra a gripe e contra *Pneumococcus*.

Referências Bibliográficas

- Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade, no Adulto Imunocompetente.
Revista Portuguesa de Pneumologia 2003; 9 (5): 435-461.
- ATS/IDSA. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Volume 200, Issue 7, 1 October 2019, Pages e45-e67,
<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- SEPAR. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Arch Bronconeumol*. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.01.014>

INFEÇÕES DO APARELHO RESPIRATÓRIO SUPERIOR

**PAULA
RAIMUNDO**

As infecções agudas do aparelho respiratório superior (IAARS) são as doenças mais frequentes, na raça humana, e responsáveis pelo maior número de absentismo na escola e no trabalho. Por outro lado, são importante causa de morbidade e hospitalização, em particular, no inverno, em países temperados. Em crianças com < 5 anos de idade, as IAARS (e suas complicações) são a principal causa de morte. Os adultos desenvolvem cerca de 2-4 constipações comuns, por ano. As variações antigénicas de centenas de vírus resultam na circulação repetida desses vírus, pelas comunidades.

Epidemias provocadas por vírus influenza (gripe) têm lugar todos os anos, entre novembro e março, e cerca de $\frac{2}{3}$ dos infetados apresentam sintomatologia, 25 milhões procuram assistência médica, 100.000 a 200.000 requerem hospitalização e 40.000 a 60.000 morrem de complicações relacionadas com a gripe. A profilaxia anual é fundamental no controlo da epidemia sazonal e previne as formas complicadas da doença, que podem ser fatais.

A grande maioria das infecções do trato respiratório superior são provocadas por vírus - Rinovirus, respiratório sincicial, Adenovirus, Influenza, Parainfluenza, Coronavirus, Metapneumovirus - e algumas bactérias - *Streptococcus pneumoniae* e *pyogenes*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Estudos epidemiológicos mostram que cerca de 50% dos casos atinge a idade pediátrica (até aos seis anos de idade) e 80% crianças e jovens adultos. As infecções, do aparelho respiratório superior são, no geral, benignas e autolimitadas, existindo, no entanto, fatores ambientais, sociais, assim como individuais, que podem agravar o curso das infecções - imunodepressão, patologia crónica associada, principalmente respiratória (por exemplo, asma e bronquite), crianças muito jovens ou de baixo peso, doentes acamados e idosos.

O aparelho respiratório superior subdivide-se em três andares anatómicos principais - nariz e seios perinasais, faringe com as amígdalas e laringe com a porção superior da traqueia, cuja agressão resulta no desenvolvimento de um quadro de inflamação/exsudação, responsável pelos principais sintomas encontrados, isto é obstrução nasal, odinofagia e disfonia.

A rinosinusite aguda é uma das situações patológicas mais frequentes, sendo os vírus os principais agentes etiológicos, mas a sobreinfecção bacteriana, dos

seios perinasais, é muito frequente. Muitas vezes, a infecção torna-se crónica (perturbação inflamatória ou infecciosa com duração > 12 semanas) e a flora bacteriana responsável é, em regra, mista (*Strept. β-haemolyticus*, *S. aureus* e *H. influenzae*), sendo frequente a presença de anaeróbios.

O tratamento antibacteriano obriga ao uso de antibióticos, em doses adequadas e por períodos > 10 dias (por exemplo, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalosporinas de 1ª-2ª geração e, por vezes, quinolonas respiratórias).

A faringéamigdalite aguda, em cerca de 50% dos casos, tem origem vírica e, em 15-30% dos casos, é provocada por *Strept. β-haemolyticus* do grupo A. A faringoamigdalite deve ser, prontamente, reconhecida e tratada, com o intuito de diminuir a prescrição desnecessária de antibióticos, com o consequente aumento de resistências e o risco de complicações supurativas e de febre reumática. A utilização do “Teste Diagnóstico Antigénico Rápido” e a cultura de material faringoamigdalino constituem os principais métodos, para a identificação do agente. O tratamento de 1ª linha é a penicilina ou a amoxicilina e, como alternativa, os macrólidos.

As infeções agudas da laringe atingem, quase exclusivamente, a população pediátrica. Sendo o andar do aparelho respiratório superior com menor calibre, quando tem lugar o processo inflamatório, assiste-se a estenose da via aérea responsável pelo estridor e dispneia característica desta patologia.

O crupe vírico, a laringotraqueobronquite e a epiglotite, por ordem crescente de gravidade, são as três situações de envolvimento laríngeo que levam, em regra, recurso a atendimentos médicos de urgência. O falso crupe laringotraqueobronquite e a epiglotite requerem, muitas vezes, internamento, terapêutica endovenosa com corticoterapia e antibioterapia e, por vezes, procedimentos invasivos, que levam à admissão em unidades de cuidados intensivos (UCIs).

De todas as infeções crónicas laríngeas destacam-se as causadas por fungos (*Candida albicans*) e a laringite tuberculosa (que cursa, em regra, com a pulmonar), esta última, reverte-se de particular importância dada a alta prevalência da tuberculose pulmonar no País.

Referências Bibliográficas

- <https://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>
- <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202012-de-26122012-png.aspx>
- <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0162020-de-25092020-pdf.aspx>

- <https://www.docsity.com/pt/rotinas-em-otorrino/4901410/>

FEBRE E NEUTROPENIA

DIANA
PÓVOAS

Os neutrófilos são essenciais na defesa do hospedeiro contra bactérias, podendo, também, desempenhar um papel importante na defesa contra outros agentes. Os quatro sinais cardinais de infecção (rubor, edema, calor e dor) estão relacionados com a interação entre neutrófilos e outras células do sistema imunitário e citocinas.

Apesar de não estar, ainda, totalmente caracterizada a heterogeneidade de funções dos neutrófilos, sabe-se que a adequabilidade do *pool* de reserva medular é o determinante mais importante da predisposição para a infecção no neutropénico. Contudo, uma reserva medular normal não garante proteção total contra a infecção.

São vários os mecanismos que podem predispor para a neutropenia – diminuição de produção, aumento de destruição periférica ou armazenamento periférico. Os fármacos antineoplásicos e a irradiação interferem na quimiotaxia, na capacidade fagocítica e na morte intracelular dos granulócitos. A lesão da barreira mucosa, como consequência da quimioterapia e da radioterapia, é, provavelmente, o fenómeno mais significativo e precoce na alteração da capacidade de defesa, contra microrganismos infetantes. O processo patobiológico, observado na mucosite, envolve cinco fases sequenciais que se sobrepõem - iniciação, resposta primária, amplificação de sinal, ulceração e cicatrização.

Simultaneamente à lesão da barreira mucosa, induzida pela quimioterapia, agentes antimicrobianos, eventualmente utilizados na profilaxia de infeções (por exemplo, fluoroquinolonas) exercem pressão seletiva, com a emergência de elementos mais resistentes da flora residente (por exemplo, *Streptotococcus viridans*, estafilococos, bacilos Gram-negativo e leveduras). Assim, qualquer colonização, em mucosa lesada, poderá permitir a translocação bacteriana, do aparelho digestivo, ou infecção local, com qualquer uma das situações podendo originar disseminação hematogénica e infecção sistémica. Em, apenas, 30% dos episódios de neutropenia febril é identificada causa infecciosa.

O risco de infeções específicas é influenciado pelo tipo de patologia subjacente e os defeitos de imunidade celular ou humoral associados. Por exemplo, os doentes com mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crónica, esplenectomizados ou com asplenia funcional têm risco aumentado de sépsis,

por organismos capsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitis* e *Candida canimorsus*), enquanto que doentes com patologia que afete os linfócitos T têm aumento do risco de infeção por agentes intracelulares (*Listeria* spp, *Salmonella* spp, *Cryptococcus neoformans* e *Mycobacterium tuberculosis*).

O exame objetivo inicial de um doente com neutropenia e febre deverá ser minucioso e repetido diariamente, com particular atenção para a pele e mucosas, genitais e zona perianal, acessos vasculares e locais de punção recentes.

A presença de alguns sinais e sintomas pode dar informação útil, sendo exemplos a ausência de gengivite, assim como a presença de abcesso, que, em regra, indicam uma reserva medular normal. Contrariamente, a presença de úlceras mucosas sugere neutropenia, com diminuição da reserva medular, enquanto a presença de dor abdominal deve evocar a possibilidade de ulceração da mucosa intestinal e potencial porta de entrada para bactérias entéricas. O diagnóstico deve contemplar, além de uma avaliação analítica geral, exames culturais, especificamente a pronta obtenção de hemoculturas, assim como cultura de outros produtos, de acordo com a clínica.

Os estudos sobre infeção, em doentes oncológicos, têm permitido caracterizar a epidemiologia das infeções, em doentes com neutropenia e febre, havendo evolução na etiologia dos episódios de bacteriemia até aos anos 80 do século passado predominaram os agentes Gram-negativo e a partir de 88 verificou-se aumento na incidência de agentes Gram-positivo, sendo que nos últimos anos ocorreu ressurgimento dos Gram-negativo. Também, os padrões de sensibilidade a antimicrobianos têm vindo a ser monitorizados, assistindo-se ao aumento da resistência a antibióticos e de bactérias multirresistentes, associado, com frequência, à utilização de antibioterapia profilática. De salientar, que têm vindo a ser assinaladas diferenças na evolução da etiologia e resistência a antimicrobianos, entre os continentes europeu e americano.

O risco de infeção, associado à neutropenia, é influenciado pela gravidade e duração desta. Na avaliação do risco de infeção poderá ser útil a utilização de sistemas de classificação. Um modelo muitas vezes utilizado na prática clínica é o *score* MASCC. O valor máximo de pontuação, neste sistema, é de 26 - uma classificação ≤ 21 prediz um risco de $< 5\%$ de complicações graves e uma baixa mortalidade ($< 1\%$), em doentes com neutropenia e febre, e os doentes de alto risco possuem MASCC > 21 . Todos os doentes de alto risco (seja por classificação MASCC ou por critérios clínicos) deverão ser hospitalizados para antibioterapia empírica endovenosa.

Assim, o ponto essencial da intervenção no doente neutropénico, com febre, é a categorização do risco de infeção, aspeto em que poderá ser útil a

utilização de índices de classificação, como o MASC. A decisão, quanto ao tipo de antibioterapia (oral versus intravenosa), local de tratamento (ambulatorio versus hospitalar) e a sua duração, deverá ser orientada pela avaliação clínica, sintomas de infecção local e conhecimento da epidemiologia local, particularmente os padrões locais e individuais de colonização/infecção bacterianos e resistência aos antimicrobianos. A avaliação dos parâmetros, anteriormente descritos, vai permitir orientar a seleção da antibioterapia empírica. Esta deverá ser ajustada a dados clínicos, radiológicos ou bacteriológicos. No caso particular de doentes de alto risco, a antibioterapia empírica deverá ser intravenosa, com cobertura antipseudomônica e outros Gram-negativo. A adição de antibiótico com atividade contra Gram-positivo, deverá ser considerada, em situações particulares, por exemplo, na presença de instabilidade hemodinâmica, na pneumonia documentada radiograficamente, no isolamento de agente Gram-positivo, com identificação e teste de sensibilidade aos antibióticos em curso, na suspeita clínica de infecção relacionada com catéter, na infecção da pele ou dos tecidos moles, na colonização conhecida com *Staphylococcus aureus* meticilina ou vancomicina resistentes (MRSA ou VRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) ou com *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina.

A reavaliação deve ter lugar ao 2º-4º dias, após início de antibioterapia empírica, com adequação da estratégia de acordo com os resultados das culturas, o local de infecção, a persistência de febre e os parâmetros de estabilidade clínica. A modificação da estratégia terapêutica não está aconselhada em caso de febre persistente, desde que se verifique estabilidade clínica. Em doentes de baixo risco, clinicamente estáveis, deverá ser avaliada a possibilidade de simplificação terapêutica. Contrariamente, a persistência de febre e a instabilidade clínica devem motivar o aumento do espectro de cobertura antimicrobiana, com inclusão nas hipóteses etiológicas de anaeróbios e de fungos.

A duração da antibioterapia deverá ser, rigorosamente, adequada. Em caso de infecção documentada clínica ou microbiologicamente, a duração de terapêutica antimicrobiana não deverá exceder os 10-14 dias, salvo situações particulares, que possam obrigar a cursos terapêuticos mais prolongados. Doentes de baixo risco, sem infecção documentada, poderão manter antibioterapia até que se verifique resolução da febre e/ou da neutropenia, com utilização de antibioterapia por via oral, após três dias de apirexia. Contudo, doentes de alto risco, com febre inexplicada sob antibioterapia empírica, poderão necessitar de terapêutica até que se verifique recuperação da contagem dos neutrófilos para $> 500/\text{mm}^3$, devendo, sempre, ser equacionados outros focos possíveis de infecção.

A profilaxia com fluoroquinolonas tem vindo a ser, intensamente, debatida. Esta intervenção é considerada em alguns centros, particularmente em doentes com risco elevado de infeção, com neutropenia inferior a 100/mm³, por períodos prolongados. Contudo, esta estratégia não é recomendada em doentes com risco baixo de infeção.

Referências Bibliográficas

- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111-18
- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al; ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013;98(12):1826-35
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93

 **INFEÇÕES NOSOCOMIAIS**

ANTÓNIO

SARMENTO

Sinopse não disponibilizada pelo autor.

INFEÇÃO CIRÚRGICA E PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

ÁLVARO

AYRES PEREIRA

A infecção do local cirúrgico (ILC) é aquela que ocorre no local da cirurgia, até 30 dias do período pós-operatório (nalguns casos três meses) e é, hoje, uma das infecções nosocomiais mais frequentes.

Os fatores de risco, relacionados com a ILC, são a preparação antisséptica inadequada, a colocação de próteses/implantes, a duração da cirurgia, tricotomia, hipotermia, a presença de comorbidades e a colonização com microorganismos multirresistentes.

A prevenção da ILC não se extingue na profilaxia antibiótica, mas inclui intervenções prévias, durante e após a cirurgia.

PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO

A preparação do doente inclui as seguintes etapas: a) Identificação e tratamento de todas as infecções e minimização dos fatores de risco; b) minimização do período de internamento pré-operatório; c) higiene da cavidade oral e banho pré-operatório com antissépticos, evitando a tricotomia. Equipa cirúrgica: a) Os profissionais não devem usar adornos e devem manter as unhas curtas e limpas; b) devem utilizar vestuário e calçado apropriados, touca e máscara e nunca sair com eles do bloco operatório; c) devem efetuar a desinfecção cirúrgica das mãos, calçar luvas estéreis (2 pares) e depois de vestir a bata.

Profilaxia antibiótica - aplica-se, sobretudo, às cirurgias limpas ou limpas-contaminadas e diminui em cerca de 50% o risco de infecção do local cirúrgico. Esta profilaxia deve obedecer a alguns princípios gerais:

Deve ter em conta o tipo de intervenção, o alvo bacteriano, a flora endógena do doente e a ecologia local.

A sua indicação deve ser registada na consulta pré-operatória.

A administração deve preceder o início da intervenção em 30-60 minutos e deve terminar quando da incisão da pele.

É recomendada a administração de uma dose única, podendo ser repetida durante a intervenção (após duas vezes a semivida do antimicrobiano) e, raramente, estendida às 24 horas (cirurgia cardiotorácica, vascular, maxilofacial ou ortopédica).

A cefazolina e a cefoxitina cobrem a maior parte das situações e devem estar reservadas para este fim.

As alterações aos protocolos devem ser, devidamente, justificadas e registadas:

Os doentes colonizados por bactérias multirresistentes (por exemplo, MRSA a que se associa vancomicina).

Se já sob terapêutica antimicrobiana, com espectro de ação apropriado para profilaxia da ILC, associar uma dose extra, nos 60 minutos antes da incisão cirúrgica.

Em caso de história de alergia à penicilina, com baixo risco de anafilaxia, podem-se prescrever cefalosporinas, mas se o risco é elevado, recomenda-se optar por vancomicina ou clindamicina ± gentamicina ± metronidazol.

PERÍODO INTRA-OPERATÓRIO

As portas do bloco operatório devem permanecer fechadas e o número de pessoas, no seu interior, deve ser reduzido ao mínimo indispensável. Nas cirurgias, com colocação de próteses, deve-se minimizar o tempo de exposição ao ar.

Administração de oxigénio suplementar, durante todo o período peri-operatório, até, pelo menos, duas horas após cirurgia.

A normotermia (35,5 °C) deve ser mantida durante o período peri-operatório.

As glicemias devem ser < 200 mg/dl, durante a cirurgia.

O equipamento e as soluções estéreis devem ser preparadas, imediatamente, antes da sua utilização.

As batas e os campos utilizados devem ser uma barreira microbiológica eficaz, mesmo quando molhados e a técnica asséptica deve ser respeitada.

A área cirúrgica deve ser desinfetada com soluto antisséptico de base alcoólica recomendado, com cobertura suficientemente extensa para permitir o alargamento da incisão ou a colocação de drenos, devendo-se aguardar pela secagem completa do antisséptico (não forçar a secagem).

PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

A incisão deve ser protegida, não removendo o penso antes das 48 horas, a não ser que seja necessário (por exemplo, penso repassado). Quando for necessário mudar o penso, utilizar técnica asséptica, limpando com soluto estéril (por exemplo, soro fisiológico) as feridas fechadas e as abertas que cicatrizam por segunda intenção, removendo todos os restos de matéria orgânica.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Pelo menos em relação às cirurgias mais frequentes e com maior risco de infecção (ver anexo III da norma 02/2013 da DGS - Cirurgia Segura, Salva Vidas), através da utilização do programa HAI-SSI do ECDC (HELICS-Cirurgia/www.insa-rios.net). Esta vigilância compreende quer elementos dos respetivos processos (profilaxia antibiótica pré-operatória, preparação da pele pré-operatória, manutenção da normotermia e utilização de protocolo para controlo da glicemia), quer de resultados (taxas de infecção).

Os resultados devem ser divulgados a todos os profissionais que integraram essas equipas cirúrgicas ou colaboraram na sua realização.

Referências Bibliográficas

- Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, Nyquist AC, Saiman L, Yokoe DS, Maragakis LL, Kaye KS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Jun;35(6):605-27
- Tomsic I, Heinze NR, Chaberny IF, Krauth C, Schock B, von Lengerke T. Implementation interventions in preventing surgical site infections in abdominal surgery: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2020 Mar 20;20(1):236
- Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JAJW, Donlan R, Schechter WP; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection,

2017. *JAMA Surg.* 2017 Aug 1;152(8):784-791. Erratum in: *JAMA Surg.* 2017 Aug 1;152(8):803

INFEÇÕES EM TRANSPLANTADOS

**ASUNCION
MORENO**

The survival benefit of solid organ transplantation (SOT) after propensity score matching is very important (more than 2 or 3 times higher than in waiting list). The infections are the more frequent cause of mortality. Chronologically, they can occur within the first month after SOT (“Early infections”) and after the 6th month (“Late infections”). Bacterial infections are the most common infections in solid organ transplant recipients, especially during the first month and they are hospital-acquired (“Nosocomial infections”). During this time period, the incidence rate (calculated by number of episodes/1000 transplants-day) is around 8.27 while after the 6th months the incidence drops to 0.37.

Nosocomial infections cause significant morbidity and are the most common cause of mortality in the early period of transplantation. These infections are caused by multi-drug-resistant (MDR) microorganisms, mainly Gram-negative enterobacteria and non-fermentative Gram-negative bacilli but also by enterococci and staphylococci. The patients at risk of developing nosocomial bacterial infections are those previously colonized with MDR bacteria while they are on the transplant waiting list. Intravascular catheters, the urinary tract, the lungs, and the surgical wounds are the most frequent sources of infection. These microorganisms are: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), MDR Gram-negative bacteria, *Clostridium difficile*, *Candida* spp. resistant to fluconazol and *Aspergillus* spp. After the transplantation these microorganisms can cause pneumonia, urinary tract infections (UTI), surgical wound infections or catheter-related infections, etc. being the bacteremia and candidemia the most severe expression of these infections. The majority of MDR infections are acquired during hospitalization. The risk factors for MDR infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production and AmpC-producing Gram negative bacilli in renal transplantation are: double kidney-pancreas transplantation, previous use of antibiotics, post-transplant dialysis requirement and post-transplant urinary obstruction. The higher recurrence of urinary tract infection is related to the presence of early urinary tract infections due to ESBL enterobacteria.

Clinical manifestations of these infections vary from absence of symptoms to serious complications such as severe sepsis or septic shock. The mortality rate of bacteremia ranges between 3% and 33% in heart transplant, between 10%

and 27% in hepatic transplant and between 2.5% and 11% in renal transplant patients. Around 15% of bacteremia episodes in solid organ transplant recipients develop septic shock resulting in a mortality rate higher than 50%. UTI are frequent in kidney transplant recipients and they usually occur early in the post-transplant period. Acute graft pyelonephritis (AGP) was significantly associated with impaired kidney graft function and graft loss at one year post transplantation. Recurrent UTI are frequent among kidney recipients. Older age and reoperation increased the risk of this complication. However, the most important risk factor for recurrent and relapsing UTI in our cohort was infection with MDR pathogens, especially *K. pneumoniae*, highlighting the relevance of the uropathogenic bacteria rather than the anatomic alterations in its development.

During the period of maximum immunosuppression (between the 2nd and the 6th month post-transplant), the most common infections are viruses (e.g. cytomegalovirus [CMV]), bacteria (*Nocardia* spp., *Listeria* spp.), mycobacteria and fungi (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp.) Some immunosuppressant drugs can increase the rate of these infections (e.g. rituximab) and others can decrease the rate of viral infection (e.g. sirolimus). In Spain, the incidence of extra-pulmonary and disseminated tuberculosis (TB) was more frequent in SOT recipients than in the general population. TB-related mortality was also higher in SOT recipients than in the general population. However, TB incidence decreased to 500 episodes per 100,000 patients during the last decade. On the other hand, the invasive fungal infection (IFI) incidence in Spain was around 2%, decreasing both candidiasis and aspergillosis. Combined antifungal therapy was more effective than monotherapy to treat these IFI.

The incidence of late opportunistic infections (after 6th month after SOT) is about 1%. Late infection was related with female gender, HCV infection, acute rejection and re-operation. Late infections were an independent risk factor for mortality. Hypogammaglobulinemia and pre- and post-transplant lymphopenia are associated with a significant risk for developing opportunistic infection. The prognostic factors associated with mortality are the bacteremia from the pulmonary source, the septic shock, the decrease in renal function, the administration of inappropriate empirical antimicrobial therapy and the development of late infections.

Preventive measures for SOT infections are the same as those applied in non-immuno-compromised hospitalized patients except in patients at high risk for developing IFI. These patients need antifungal therapy during their hospitalization. In addition, for preventing some bacterial infections in the

early transplant period, patients need vaccinations while on the waiting list according to the current recommendations.

mTOR inhibitors play a complex role in viral replication, viral infection and viral disease in SOT recipients. This role is clearly favorable in some viral infections such as CMV, polyomavirus and human herpes virus 8 (HHV-8) but it is unknown their role in the recurrence of HCV infection.

Solid organ transplantation (SOT) is an appropriate therapeutic option for HIV-infected patients with end-stage organ disease. Recent experience in North America and Europe indicates that 3- to 5-year survival in HIV/HCV-coinfected liver recipients is lower than that of HCV-monoinfected recipients. Conversely, 3- to 5-year survival of non-HCV-coinfected transplant patients (liver, kidney, and heart) was similar to that of non-HIV-infected patients. Preliminary experience with lung transplantation and combined kidney and pancreas transplantation is also satisfactory. Infections in HIV-infected recipients during the post-transplant period are similar to those seen in non-HIV-infected patients, although incidence rates of tuberculosis and fungal infections seem to be higher. HIV-infected patients who are being evaluated for SOT should follow the same recommendations as those used for non-HIV-infected patients in order to prevent infections during the pre-transplant period. After transplantation, HIV-infected SOT recipients must follow recommendations on post-SOT and anti-HIV immunization and on antimicrobial prophylaxis. The recommended antiretroviral regimen is one based on raltegravir or dolutegravir plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (tenofovir + emtricitabine or abacavir + lamivudine), since it can prevent pharmacokinetic interactions between antiretroviral drugs, immunosuppressive drugs, and some of the antimicrobial agents used to treat or prevent post-transplant infections.

In the context of COVID-19 pandemic, we aimed to analyze the epidemiology, clinical characteristics, and impact of COVID-19 on outcomes for SOT recipients in our institution, that required hospitalization compared to a cohort of non-transplant patients hospitalized in the same period, evaluating if transplantation could be considered a risk factor for mortality. We conclude, the clinical course of SARS-CoV-2 infection in SOT recipients appears to be similar to that observed in the non-transplant population, even though COVID-19 given adjuvant therapy was different between SOT recipients and non-transplant patients. Older age, maximum troponin levels and higher levels of C-reactive protein were associated with mortality, whereas solid organ transplantation was not related to worse outcomes (In press).

In this conference, I will review current recommendations for preventing infections both before and after transplantation. I also analyze the incidence, etiology, and clinical characteristics of opportunistic and non-opportunistic bacterial, mycobacterial, fungal, and viral infections.

Referências Bibliográficas

- Moreno A, Cervera C, Fortún J, Blanes M, Montejo E, Abradelo M, Len O, Rafecas A, Martín-Davila P, Torre-Cisneros J, Salcedo M, Cordero E, Lozano R, Pérez I, Rimola A, Miró JM; the OLT-HIV FIPSE Cohort Investigators. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis c virus-coinfected liver transplant recipients: A FIPSE/GESIDA Prospective Cohort Study. *Liver Transpl.* 2012 Jan;18(1):70-81
- Moreno A, Ruiz I. Infección nosocomial en el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(6):386–395
- Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, Cofan F, Ricart MJ, Esforzado N, Oppenheimer F, Moreno A, Cervera C. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients *Am J Transplant.* 2015 Apr;15(4):1021-7. doi: 10.1111/ajt.13075
- Pascual J, Royuela A, Fernández AM, Herrero I, Delgado JF, Solé A, Guirado L, Serrano T, de la Torre-Cisneros J, Moreno A, Cordero E, Gallego R, Lumbreras C, Aguado JM; Spanish Society of Transplantation Virological and Immune Response Investigation Study Group. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016 Sep 7. doi: 10.1111/tid.12601
- Miro JM, Agüero F, Duclos-Vallée JC, Mueller NJ, Grossi P, Moreno A; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Infections in solid organ transplant HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:119-30. doi: 10.1111/1469-0691.12754. Review. PMID:25040016

DOENÇAS INFECCIOSAS EXANTEMÁTICAS DA CRIANÇA

**JOSÉ GONÇALO
MARQUES**

O diagnóstico de doença exantemática aguda é de elevada responsabilidade para o médico. Um erro no diagnóstico pode ter consequências desastrosas quer para o paciente, quer para os contactos, quer para a comunidade (Pita Groz Dias).

O conhecimento das características do exantema e da semiologia que lhe está associada permite, nalguns casos, o diagnóstico, exclusivamente, clínico (quadros I e II).

Contudo, quer pela presença de manifestações atípicas (como no imunodeprimido), quer nas situações, que obrigam a confirmação no âmbito de vigilância epidemiológica (atualmente o sarampo) pode ser necessário recorrer a métodos laboratoriais - serologia, reação em cadeia da polimerase (PCR), cultura e antígenos.

Nalgumas situações de lesões cutâneas/mucosas, mediadas pela imunidade, o mesmo padrão de exantema pode estar associado a diferentes agentes e, também, a vacinas e fármacos. São exemplo, o eritema multiforme/Stevens-Johnson, o eritema nodoso, Gianotti-Crosti, o eritema hemorrágico da infância, o “exantema vírico inespecífico” e, muito provavelmente, a doença de Kawasaki.

Quadro I – Exantemas maculopapulares			
	Pródromos	Exantema	Sinais característicos
Sarampo	Febre em crescendo, coriza, conjuntivite e tosse (3-4 dias)	Maculopapular coalescente, com distribuição cefalocaudal em 3 dias, evanescimento pela mesma ordem pelo 5º-6º dia e descamação furfurácea que poupa as mãos e pés	Manchas de Koplick
Rubéola	Raros na criança. Febrícula, mal-estar e artralgias (1-5 dias)	Maculopapular, geralmente não coalescente, com distribuição cefalocaudal rápida (1-2 dias), desaparecendo pelo 3º dia, habitualmente sem descamação	Linfadenopatias suboccipitais, retroauriculares e cervicais posteriores
Escarlatina (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	Febre alta, cefaleias, vômitos, odinofagia e adenomegalias submaxilares (12-48h)	Eritematoso, puntiforme, áspero, de início nas zonas de flexão, onde é mais intenso em conjunto com o tronco, com eritema da face com palidez perioral, desaparecendo pelo 4º-6º dia e com descamação em placas, que inclui mãos e pés	Língua de framboesa, amigdalite muito eritematosa, sinal de Pastia
Exantema súbito (herpes vírus humano 6)	Febre alta de instalação súbita, por vezes convulsão febril (3-4 dias)	Maculopapular com distribuição centrípeta, desaparecendo às 24-48h, sem descamação	Exantema surge antes ou após a resolução da febre e com pouca repercussão geral

Quadro I – Exantemas maculopapulares (continuação)

	Pródromos	Exantema	Sinais característicos
Eritema infeccioso (parvovirus B19)	Muito raros na criança, com febrícula, coriza, mialgias e artralgias (1-4 dias)	Maculopapular simétrico, com início na região malar, depois nas superfícies extensoras dos membros e por fim nas flexoras, sendo pouco intenso no tronco e adquirindo aspeto rendilhado, desaparecendo pelo 7º dia	Bochechas esbofeteadas e palidez perioral – pode recorrer durante semanas a meses por estímulos – calor, sol e exercício físico
Síndrome de pele escaldada estafilocócica	Foco infeccioso (conjuntivite ou nasofaringite)	Escarlatiniforme, com envolvimento peri-orifical e poupando as mucosas, evoluindo em 1-2 dias para grandes bolhas flácidas, com descolamento da epiderme em toalha. Seca entre o 5º e 7º dia, com cicatrização acompanhada de descamação superficial e crostas periorculares e/ou periorais	Sinal de Nikolsky e hiperestesia cutânea
Meningococemia	Febre e faringite de duração variável	Exantema petequial/purpúreo, rapidamente progressivo, podendo ser precedido de exantema maculopapular inespecífico	Rápida deterioração clínica (choque)

Quadro I – Exantemas maculopapulares (continuação)

	Pródromos	Exantema	Sinais característicos
Febre escaronodular (<i>Rickettsia conorii</i>)	Febre, calafrio, mal estar, cefaleias, dor ocular e mialgias (2 dias)	Maculopapular e nodular, não coalescente, com predomínio nos membros, atingindo a palma das mãos e a planta dos pés, podendo evoluir com petéquias e desaparecendo na 2ª semana, sem descamação	Escara de inoculação (<i>tache noire</i>) e adenopatia satélite (podem estar ausentes em grande parte dos casos em crianças)
Doença de Kawasaki	Febre e irritabilidade (1-5 dias)	Exantema polimorfo, por vezes escarlatiniforme, com predomínio no hipogastro e períneo, podendo ser evidente eritema da cicatriz de BCG. Descamação em lâminas extensas nas mãos e nos pés	Adenomegalia cervical $\geq 1,5$ cm, lábios vermelhos, secos, fissurados e enantema, com língua de framboesa, com edema duro das mãos e dos pés e conjuntivite bulbar, não purulenta

Quadro I – Exantemas maculopapulares (continuação)

	Pródromos	Exantema	Sinais característicos
Síndrome de choque tóxico estafilocócico	Febre alta, mialgias intensas, vômitos, diarreia profusa, alteração da consciência (horas)	Eritrodermia generalizada ou exantema escarlatiniforme, com predomínio no tronco e extremidades, enantema, injeção conjuntival, podendo surgir edema da face e dos membros. Descamação generalizada, incluindo mãos e pés	Rápida deterioração clínica (choque)
Síndrome de choque tóxico estreptocócico	Infeção invasiva dos tecidos moles ou síndrome gripal (horas a dias)	Exantema maculopapular, por vezes escarlatiniforme, com descamação generalizada, incluindo mãos e pés	Dor intensa e rápida deterioração clínica (choque)
Zika	Febre (baixa) (1-2 dias)	Maculopapular generalizado, com início na face, podendo-se associar a prurido intenso	Conjuntivite não purulenta. Prurido, artralgias, mialgias e cefaleias

Quadro II – Exantemas papulovesiculares			
	Pródromos	Exantema	Sinais característicos
Varíola	Febre, calafrio, cefaleias, mal-estar e dorsalgia (3 dias)	Evolução lenta das lesões — mácula, pápula, vesícula, pústula e crosta. Lesões mais profundas, com distribuição centrífuga, mais intensas nas zonas expostas	Lesões na mesma fase de evolução, numa dada área anatómica
Varicela	Raros na criança. Febre, cefaleias, mal-estar e anorexia (1-2 dias)	Evolução rápida das lesões — mácula, pápula, vesícula e crosta. Distribuição centrípeta, com, envolvimento do couro cabeludo e com mucosas	Lesões em todas as fases de evolução, numa mesma área anatómica
Eczema herpeticum (<i>herpes simplex</i>)	Não	Grupos de vesículas e pústulas que se localizam, sobretudo, nas áreas de eczema ou dermatite crónica, podendo evoluir para úlceras com exsudado hemorrágico nas zonas com maior lesão cutânea prévia	Predomínio nas áreas previamente lesadas, com vesículas não confluentes e febre elevada, acompanhada por linfadenopatias
Riquetsialpox (<i>Rickettsia akari</i>)	Febre de instalação súbita, calafrio, cefaleias, mal-estar e dorsalgia (2-3 dias)	Exantema maculopapular, centrípeto, podendo poupar palmas das mãos e plantas dos pés. A pequena vesícula central, pode ou não evoluir para uma crosta fina	Lesão de inoculação que evolui para escara, uma semana antes do início da febre e linfadenopatia regional. As vesículas surgem todas no mesmo dia

Referências Bibliográficas

- Quadros I e II adaptados de Dias JPG, Marques JG. Diagnóstico diferencial de las enfermedades exantemáticas agudas. In: Enfermedades Infeciosas en Pediatría. Rubio AD, ed. McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U. 2009:673-8

DOENÇAS INFECCIOSAS DE ORIGEM ALIMENTAR

**ANTÓNIO
VIEIRA**

Bactérias, vírus, parasitas ou, eventualmente, priões, representam a grande variedade de agentes microbianos, potencialmente envolvidos, e responsáveis por doenças infecciosas, de origem alimentar. O denominador comum é a diarreia, embora outras manifestações clínicas, como hepatite ou alterações neurológicas possam ocorrer.

As infeções do trato gastrointestinal, especialmente a diarreia infecciosa, são das situações mais frequentes na medicina contemporânea. Se bem que a assimetria seja marcada em desfavor dos países pobres do sul, onde a diarreia e a malnutrição se potenciam em ciclo vicioso e, embora mais frequentes nas crianças, atingem todas as pessoas em todas as idades. À escala planetária, a diarreia é a principal causa de mortalidade infantil.

A diarreia, definida como o aumento de número de dejeções fecais diárias, com alteração do seu volume e consistência, pode ser caracterizada como:

- a) Aguda, se de instalação/evolução por um período temporal inferior a duas semanas.
- b) Persistente, se apresenta evolução superior a duas semanas.
- c) Crónica se a sua duração é superior a um mês.

Considera-se a diarreia, como inflamatória, quando há invasão da mucosa cólica por bactérias e suas toxinas ou por parasitas, com evidência de perdas hemáticas. Infeções por *Salmonella* ou *Shigella* são a etiologia mais comum.

Diarreia não inflamatória é, em regra, aquosa, de etiologia vírica ou mediada por toxinas. Tem envolvimento predominante do intestino delgado, com a consequente perda de grande volume de líquidos. As infeções por norovírus ou rotavírus são o exemplo etiológico, nesta situação.

O conceito de toxinfecção alimentar, resulta do facto de ser mediado por toxinas (ingeridas já pré-formadas ou produzidas no local), no eclodir da doença.

De qualquer modo, as infeções gastrointestinais e toxinfecções alimentares, adquiridas, por regra, em consequência da ingestão de água ou alimentos contaminados, resultam da interação entre o agente infetante e o hospedeiro infetado.

Após o contacto com o agente infetante, vários fatores do hospedeiro determinam a ocorrência de doença. Em primeiro lugar, a infeção é adquirida por via oral e depende, por regra, do volume do inóculo, sendo necessária a ingestão de número elevado de microrganismos para produzir doença. Exceção, neste contexto, é a infeção por *Shigella* ou por alguns parasitas.

Por outro lado, a barreira ácida, configurada pelo pH gástrico, impede que a larga maioria dos microrganismos atinja o lúmen intestinal. A produção de muco e a integridade da mucosa, são fatores de resistência à infeção. A motilidade intestinal tem, também, uma ação relevante, não só por assegurar a normal distribuição da flora endógena e os seus fluxos, como por manter, em equilíbrio, o processo de absorção de líquidos. Convém lembrar que a perda da flora normal do intestino ou a sua alteração, causada pelo uso intempestivo de antibióticos, leva, por vezes, à seleção e à proliferação de gérmens de difícil controlo. O exemplo da colite pseudomembranosa é bem conhecido.

Por outro lado, a virulência do agente infetante desempenha um papel fundamental, diretamente ou mediado por toxinas. Diretamente, quando invade e destrói as células do epitélio pode ser responsável por episódios de diarreia, mas, também, pela capacidade que alguns gérmens entéricos possuem de aderir e colonizar a mucosa. Este facto, por si só, pode ser suficiente. Assim, *Shigella* e algumas estirpes de *Escherichia coli* enquadram este mecanismo.

As toxinas, componentes microbianos tóxicos, são, muitas vezes, o agente causal das diarreias. Trata-se, verdadeiramente, de toxinfecções. Três grandes grupos de toxinas são distintas:

- a) As neurotoxinas, em regra, ingeridas já pré-formadas, raramente causam diarreia ou outros sintomas, a nível do tubo digestivo, revelando-se pela neurotoxicidade sistémica, sendo a toxina botulínica disso exemplo.
- b) As enterotoxinas, de que o exemplo clássico é a toxina de *Vibrio cholerae*, têm um efeito direto sobre a mucosa intestinal, estimulando a secreção de fluídos.
- c) As citotoxinas, responsáveis pela destruição da mucosa, com a conseqüente colite inflamatória, sendo a infeção por *Shigella dysenteriae* um exemplo, neste contexto.

Assim, a doença entérica é resultante da interação germen/hospedeiro, que altera a fisiologia normal do intestino, com a conseqüente rotura do equilíbrio hidroeletrólítico.

O diagnóstico deve comportar uma história clínica pormenorizada, tendo atenção particular a noções, como eventual surto familiar ou na coletividade de idênticas características, viagens recentes a países em vias de desenvolvimento, doenças prévias, administração de antibióticos, entre outros fatores.

Convém lembrar algumas particularidades das infeções associadas aos cuidados de saúde, tais como as causadas por *Clostridium difficile*, com aumento da incidência, sendo as recidivas frequentes. A idade do doente tem, também, um papel de relevo, sendo, por exemplo, as infeções por rotavírus, praticamente, exclusivas das crianças.

O estudo laboratorial, com pesquisa do agente etiológico, está indicado, apenas, nos casos de doença prolongada ou de diarreia severa, com febre e evidência de eventuais perdas hemáticas. As infeções gastrintestinais nosocomiais enquadram-se neste último ponto.

No contexto da infeção por VIH, a diarreia é a manifestação mais comum do envolvimento do intestino, podendo atingir até cerca de 90% dos indivíduos, particularmente nas regiões mais desfavorecidas económica, cultural e socialmente, do planeta. Nos países desenvolvidos, com acesso universal à terapêutica antirretrovírica (TARV), a iatrogenia é a causa mais frequente, neste âmbito. Diarreia arrastada, com conseqüente quadro de mal-absorção, condicionando perda ponderal relevante (>10%), é condição definidora de síndrome de imunodeficiência adquirida (sida) e pode ser conseqüência direta da infeção retrovírica. Contudo, as causas são múltiplas, tais como vírus, bactérias e protozoários. *Salmonella* é o principal agente, mas as infeções por *Cryptosporidium* são, também, causa possível de diarreia.

Como regra geral, o aporte adequado de líquidos e eletrólitos, de preferência e sempre que possível por via oral, é a base da terapêutica, nas situações comuns. Um alerta para o uso de medicamentos que têm por finalidade a diminuição da motilidade intestinal - o seu uso está contraindicado, na generalidade das situações. De igual modo, a antibioterapia empírica, deve ser muito ponderada.

Uma nota final para a prevenção - a melhoria das condições socioeconómicas, associadas ao cumprimento de regras de higiene sanitária, pessoal e coletiva, são determinantes.

Referências Bibliográficas

- Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Churchill Livingstone. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition
- McGraw-Hill Professional. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults
- Mark S. Riddle, MD, DrPH, Herbert L. DuPont, MD and Bradley A. Connor, MD. Diarreia aguda em adultos e crianças: uma perspectiva mundial. World Gastroenterology Organization Global Guideline

ZONOSSES EM PORTUGAL

SOFIA
NÚNCIO

Qualquer doença ou infeção que é, naturalmente, transmissível de animais vertebrados para o homem e vice-versa é classificada como zoonose. A interação entre a saúde humana e animal não é um fenómeno novo. As zoonoses são reconhecidas desde há séculos e, atualmente, já se conhecem mais de 200 agentes patogénicos de vários tipos, incluindo as bactérias, parasitas, fungos e vírus. Apesar disso, muitos deles são negligenciados, ou seja não são priorizados pelos sistemas de saúde, a nível nacional e internacional, não obstante afetarem, anualmente, centenas de milhares de pessoas, especialmente nos países em desenvolvimento. No entanto, hoje, o impacto mundial das zoonoses não tem precedentes históricos. O nascimento de uma era nova de doenças emergentes e reemergentes, bem como o impacto potencial significativo dessas doenças, na Saúde Pública, tem causado profundas mudanças, ao nível de estratégias de vigilância, prevenção e controlo. O impacto da globalização, industrialização, reestruturação dos sistemas agrícolas, alterações climáticas e consumismo, que resultam na proliferação de reservatórios e vectores e, por consequência, na casuística destas doenças, irá certamente mudar o fundamento básico e a operacionalidade das políticas de Saúde, inclusive em Portugal. As zoonoses, associadas a vectores, que representam maior risco para Portugal, são as arboviroses (incluindo vírus Zika e a febre hemorrágica Crimeia Congo), hantavirose, anaplasmoze, riquetsiose, febre Q, tularemia e borreliose de Lyme.

ARBOVIROSES

Têm por reservatórios diversos vertebrados, sendo que as aves assumem uma relevância especial. Foram identificados em Portugal os seguintes arbovírus – Ntaya, Banzi, Dhori, Thogoto, West-Nile, febre hemorrágica Congo-Crimeia e vírus Toscana. As suas manifestações clínicas são, também, muito diversas, mas serão de referir quadros do tipo gripal, febres hemorrágicas e meningoencefalites. A recente identificação da presença de *Aedes albopictus* em Portugal aumenta a probabilidade de, num futuro próximo, existirem casos autóctones de dengue, chicungunha (ou chicungunya) e outros arbovírus.

EHRlichiose E ANAPLAsMOSE

Inicialmente, entendia-se que as duas principais bactérias causadoras de erliquiose pertenciam ambas ao género *Ehrlichia*, mas estudos filogenéticos subsequentes mostraram tratar-se de dois géneros distintos. Têm como reservatórios diversos animais domésticos e assumem maior importância a *Ehrlichia chaffeensis* e o *Anaplasma phagocytophilum*. A clínica pode consistir, apenas, em quadros febris, mas estão, também, descritas falência pulmonar e renal agudas e até mesmo encefalopatia.

RIQUETSIOSES

Foram identificadas no nosso País as seguintes riquetsias: a) *Rickettsia typhi* (produzindo o clássico tifo endémico); b) *R. conorii* (responsável pela chamada febre escarionodular, febre botonosa ou febre exantemática mediterrânica); c) *R. slovaca* (a qual determina, caracteristicamente, eritema e linfadenopatias); d) *R. helvetica* (supostamente responsável por certas cardiomiopatias e por quadros febris sem exantema); e) *R. sibirica mongolotimonae* (causa o tifo siberiano por carraça e/ ou a “linfangite associada a riquetsioses”). A primeira das riquetsias referidas tem como vectores as pulgas dos ratos e as restantes são transmitidas por diversas espécies de carraças.

TULAREMIA

O principal reservatório da *Francisella tularensis* é, na Península Ibérica, a lebre e os seus quadros clínicos são muito diversificados, tais como úlceras e adenomegalias, pneumonite, situações semelhantes a febre tifóide e septicemias. Em Espanha, foram descritos surtos epidémicos relacionados com a caça e manipulação da lebre e, também, com a pesca ao lagostim de água doce.

BORRELIOSE DE LYME

Os seus vectores são carraças (*Ixodes ricinus*). Trata-se de uma doença proteiforme, podendo revelar-se por manifestações cutâneas (eritema *migrans*, linfocitoma e acrodermatite crónica atrófica), articulares (artrite de Lyme), cardíacas (bloqueio de ramo intermitente, pancardite e, talvez, certas formas de miocardiopatia hipertrófica), oculares (por exemplo, conjuntivite e queratite) e neurológicas (parésias e paralisias periféricas dos pares cranianos, mielite, encefalite, meningite crónica e esclerose múltipla – *like*).

Para cada uma destas doenças é necessário conhecer o ciclo de infeção natural, pois, só assim, será possível a redução dos riscos para a Saúde Pública de

zoonoses, na interface humano-animal-ecossistemas. A gestão e a redução destes riscos deve considerar a complexidade das interações entre os seres humanos, animais, e os vários ambientes em que vivem, exigindo comunicação e colaboração entre os setores responsáveis pela saúde humana, saúde animal e ambiente.

Referências Bibliográficas

- Doenças associadas a artrópodes vectores e roedores, 2ªed. Editores Maria Sofia Nuncio e Maria João Alves. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA IP), 2019
http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/Doencas_artropodes_vectores_roedores.pdf
- Jánová E Emerging and threatening vector-borne zoonoses in the world and in Europe: a brief update. *Pathog Glob Health*. 2019 Mar;113(2):49-57. doi: 10.1080/20477724.2019.1598127. Epub 2019 Mar 27
- European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. The importance of vector abundance and seasonality – Results from an expert consultation. Stockholm and Parma: ECDC and EFSA; 2018
- Rahman MT, Sobur MA, Islam MS, Ievy S, Hossain MJ, El Zowalaty ME, Rahman AT, Ashour HM. Zoonotic diseases: Etiology, impact, and control. *Microorganisms*. 2020 sep 12; 8(9): 1405. doi:3390/microorganisms8091405. PMID:32932606; PMID: PMC7563794

BRUCELOSE

**JORGE
VELEZ**

A brucelose foi descrita, pela primeira vez, em 1859 na ilha de Malta e, alguns anos mais tarde, em 1886, foi isolada a primeira estirpe do agente por David Bruce – *Brucella mellitensis*. Também conhecida por febre de Malta ou febre ondulante, esta é uma das zoonoses mais frequentes a nível mundial. Apesar de serem reportados anualmente cerca de 500.000 casos humanos, julga-se que o total de casos será muito superior a este valor.

Esta é uma doença que, para além da elevada morbidade que causa nos humanos e animais infetados, se pode tornar um problema sério de saúde pública. Representa, igualmente, uma potencial ameaça económica. Isto é particularmente relevante nos países em desenvolvimento cujas economias assentam, significativamente, na criação e consumo de gado de pastoreio e dos seus derivados.

A incidência mundial da brucelose varia consoante as zonas do globo, sendo áreas de moderada a elevada prevalência, as localizadas na bacia do mediterrâneo, médio oriente, península arábica e continente africano, bem como alguns países da América Central e do Sul. Em Portugal, graças a um programa alargado de vigilância epidemiológica e controlo da brucelose em animais, assistiu-se a um decréscimo acentuado dos casos notificados em humanos e, atualmente, o número de casos por ano permanece relativamente baixo de forma estável.

Todos os agentes do género *Brucella* são pequenos cocobacilos Gram-negativo intracelulares facultativos, aeróbios estritos, não móveis e não encapsulados. Além da estirpe identificada por Bruce, que causa a maioria dos casos mundiais, outras existem que afetam os humanos e, expetavelmente, o seu reservatório é variável. Assim, além de *B. mellitensis* (pequenos ruminantes, como cabras e ovelhas), também *B. abortus* (gado bovino e similar), *B. suis* (porcos) e *B. canis* (cães) podem causar doença humana. As mais virulentas para o homem são *B. mellitensis* e *B. suis*, sendo que *B. canis* raramente causa doença e, por norma, esta é mais ligeira. Duas espécies adicionais, *B. pinipedalis* e *B. ceti*, podem também causar doença humana esporádica, havendo ainda espécies não patogénicas para o homem e outras com patogenicidade desconhecida.

Sendo uma zoonose, a transmissão ocorre por contacto direto com animais portadores do agente ou por contacto indireto com produtos por eles contaminados (tanto pela ingestão de alimentos, como pela aquisição do agente através de lesões cutâneas, da conjuntiva ou, tão simplesmente, pela inalação de aerossóis infecciosos). O período de incubação da doença humana varia, em geral, entre 1-4 semanas, mas pode ir até meses. As manifestações clínicas dependem da forma de apresentação da doença. Na sua forma aguda e não focalizada revela-se por um quadro febril insidioso, algo inespecífico, acompanhado de sintomatologia sistémica como sudorese noturna, mioartralgias, fadiga, cefaleias e anorexia. No entanto a doença pode ser focalizada, em até 30% dos casos, sendo que o quadro clínico se relaciona com a localização em causa. O sistema osteoarticular é o mais frequentemente afetado, com relevo para as grandes articulações (sacroilíacas e articulações dos membros inferiores, nos mais jovens) e coluna vertebral/espondilodiscite (nos mais idosos). Outras formas, relativamente frequentes, podem-se observar, como sejam a orquite/epididimite ou a ocorrência de envolvimento pulmonar, cutâneo ou gastrintestinal. A afetação neurológica é mais rara e, ainda menos frequente, pode ocorrer endocardite, tendo estas formas um prognóstico mais sombrio. As formas crónicas são definidas pela existência de sintomatologia atribuível a doença persistindo por mais de 1 ano após o diagnóstico inicial.

O diagnóstico assenta num inquérito epidemiológico exaustivo e, como em qualquer patologia, numa história clínica pormenorizada e bem dirigida. As análises ditas “de rotina” não mostram alterações específicas e, podendo ter alguma utilidade no controlo evolutivo do tratamento/seguinte da doença, não são úteis para diagnóstico. Os exames de imagem, como tomografia axial computadorizada (TAC), ressonância magnética nuclear (RMN), ecocardiograma, entre outros, são úteis para documentação e avaliação da gravidade da doença focalizada e controlo da sua evolução.

Os testes serológicos permitem um diagnóstico de presunção, de uma forma relativamente simples. Uma multiplicidade de testes estão disponíveis, mas, no entanto, a sua interpretação nem sempre é fácil, particularmente nos diferentes contextos de doença crónica, reinfeção, recidiva e naqueles locais onde a doença tem endemicidade elevada, pois grande parte da população tem anticorpos contra o agente. O diagnóstico de certeza consiste no isolamento de *Brucella* em cultura (sangue, medula óssea, líquido cefalorraquidiano, sinovial ou tecido de biopsia). De todo o modo, tal pode ser tecnicamente complexo, moroso e, simultaneamente, um risco para os trabalhadores dos laboratórios. Metodologias mais recentes têm vindo a simplificar esta tarefa.

O tratamento consiste na utilização de antibióticos com capacidade de penetração intracelular, nunca em monoterapia e sempre por tempo mais ou menos prolongado, dependente este da forma da doença - desde um mínimo de seis semanas, nas formas agudas não complicadas, até ≥ 3 meses, nas formas crónicas e/ou focalizadas. Os fármacos mais utilizados são as tetraciclinas (com destaque para a doxiciclina), aminoglicosídeos, cotrimoxazol, rifampicina e quinolonas. Em alguns casos, como nas formas meníngeas, vertebrais ou endocárdicas, o tempo de tratamento pode necessitar de ser individualizado, em função da evolução, e o recurso à cirurgia pode ser essencial. As crianças e as mulheres grávidas constituem grupos especiais, nos quais a terapêutica deve ser, também, individualizada, por forma a causar o mínimo de efeitos indesejáveis, mas mantendo elevada probabilidade de sucesso.

Para finalizar, reforça-se ainda que, como em tantas outras doenças, a prevenção constitui a forma mais eficaz, segura e menos onerosa de tratamento. Esta consiste na educação sanitária dos trabalhadores em risco, na implementação de meios estruturais, para minimizar o possível contágio e no alerta contra o consumo de alimentos não pasteurizados. De igual modo, programas de vacinação animal e medidas para controlo de animais infetados são de extrema importância. Por fim, a profilaxia pós-exposição, em casos bem definidos, pode ser também uma estratégia válida.

Referências Bibliográficas

- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition) – “228. Brucellosis (Brucella Species)” – volume 2, 2015, pág. 2584-2589.e3
- “Doenças de declaração obrigatória 2013-2016 – volume I (Portugal) e volume II (Regiões)” – DGS 2017
- UpToDate – “Brucellosis: Microbiology, epidemiology, and pathogenesis” e “Brucellosis: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention” – acedido em Agosto de 2019

LEPTOSPIROSE

JOANA

FERNANDES

A leptospirose é uma zoonose provocada por bactérias do género *Leptospira*, constituída por duas espécies - *Leptospira biflexa* e *interrogans*, sendo, apenas, a última patogénica para o Homem. *Leptospira interrogans* divide-se em mais de 20 serovares e agrupados em 20 serogrupos (por exemplo, *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *hebdomadis*).

Esta zoonose apresenta distribuição mundial, sendo relativamente frequente em Portugal, com cerca de 60 casos notificados, anualmente. Os principais reservatórios são os ratos e, raramente, bovinos, suínos, equíneos e canídeos. As bactérias replicam-se nos rins dos reservatórios, sendo, continuamente, excretadas na urina e sobrevivem no meio ambiente durante semanas, sobretudo com temperaturas 28-32 °C e pH neutro ou alcalino. A transmissão ao Homem ocorre pela via cutâneo-mucosa, através da qual as bactérias atravessam a pele, por pequenas soluções de continuidade, ou por mucosas íntegras. De seguida, as bactérias disseminam-se por todo o organismo, desencadeando um processo de vasculite sistémica, sendo mais afetados os rins, os pulmões e os músculos.

A infeção por *Leptospira* pode ser assintomática e a leptospirose pode ter apresentação clínica variável, da qual 90% dos casos são anictéricos, autolimitados e 10% a ictérica, também conhecida como doença de Weil. A leptospirose anictérica apresenta um curso bifásico a primeira fase, leptospirémica, ocorre cerca de 10 dias após o contacto, sendo caracterizada por um quadro semelhante ao gripal, associado a sufusão hemorrágica conjuntival, com duração de 4-7 dias, seguindo-se, depois, um período assintomático, com a duração de 1-3 dias, após o qual ocorre a fase imunitária ou leptospirúrica, caracterizada por febre, mialgias e cefaleias e, mais raramente, meningite, exantema morbiliforme e uveíte. Este período tem a duração de 4-30 dias, com a presença no sangue de anticorpos IgM específicos e é possível isolar a bactéria, na urina. No caso da doença de Weil, após o período inicial desenvolve-se icterícia açafrada, diátese hemorrágica e insuficiência renal aguda (nefrite intersticial), assemelhando-se a um quadro de choque, com falência multiorgânica.

Em termos analíticos, a leptospirose apresenta elevação dos parâmetros inflamatórios. Nas formas anictéricas, com leucocitose e neutrofilia, elevação discreta das provas de função hepática e aumento da creatina fosfoquinase e

na doença de Weil, com insuficiência renal, hiperbilirrubinemia conjugada, trombocitopenia e prolongamento do tempo de protrombina.

Esta bactéria necessita de um meio cultural enriquecido para se desenvolver, classicamente o meio de Fletcher, e pode ser observada em exame direto, no microscópio de fundo escuro. A pesquisa de anticorpos da classe IgM e IgG é o método de eleição para o diagnóstico de leptospirose e caracteriza-se (para o IgG) pela subida do título, em duas amostras colhidas com três semanas de intervalo.

O tratamento antibiótico tem interesse, apenas, quando iniciado nos primeiros dias da doença, utilizando a penicilina (6-8 milhões UI/dia) ou a doxicilina (100 mg 2x/dia), durante 5-7 dias. O tratamento de suporte é fundamental, sobretudo na doença de Weil, com frequente necessidade de técnicas de substituição renal.

O prognóstico da forma anictérica é favorável, no entanto, a doença de Weil tem mortalidade de cerca de 50%, sobretudo em indivíduos com >50 anos. Nos restantes 50% há recuperação total e aquisição de imunidade duradoura, para o serogrupo infetante.

A prevenção da leptospirose assenta em campanhas de desratização e no uso de equipamento de proteção, durante as atividades em que seja provável o contacto com urina de rato, nomeadamente limpeza de esgotos e fossas, e recreativas em água doce.

Referências Bibliográficas

- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):296-326. doi:10.1128/CMR.14.2.296-326.2001. PMID:11292640; PMCID: PMC88975
- Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospirosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2495-2501
- Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2)
- Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65-97

FEBRE TIFÓIDE E SALMONELOSES

ANTÓNIO
MOTA MIRANDA

I) As febres entéricas, febre tifóide e febre paratifóide, são doenças infecciosas sistêmicas agudas, cujas manifestações clínicas dominantes são a febre, cefaleias, dor abdominal e esplenomegalia. No seu curso evolutivo podem surgir complicações, sendo a hemorragia e a perfuração intestinais as mais comuns, ocorrendo, por regra, após a 3ª semana da doença. A leucopenia com neutropenia é o achado analítico mais evocador. Doenças do passado nos países desenvolvidos, constituem, nas regiões em desenvolvimento, um grave problema de saúde pública, em consequência das deficientes condições sanitárias e higiénicas. A *Samonella typhi* é o agente etiológico da febre tifóide e as *S. paratyphi* da febre paratifóide. O reservatório destas bactérias é, exclusivamente, humano e o único responsável pela transmissão da infeção por via fecal-oral. O conhecimento dos seus aspetos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos são fundamentais para uma intervenção eficaz que minimize as suas consequências. Várias doenças infecciosas podem ter apresentação clínica semelhante, dificultando o diagnóstico e retardando o tratamento de uma doença potencialmente fatal, em particular, em países com menos recursos e onde a resistência aos antimicrobianos é endémica e crescente. A prevenção fundamenta-se na melhoria das condições sanitárias e higiene alimentar. A vacinação, apenas disponível para a febre tifóide, deve ser considerada em complementaridade com as medidas anteriores.

II) As salmoneloses são infeções entéricas, provocadas por vários serótipos de *Salmonella enterica*, com exceção de *S. typhi* e *S. paratyphi*. São uma das principais causas de toxinfecções alimentares e constituem um importante problema de saúde pública. Vários milhões de casos humanos são estimados, por ano, em todo o mundo, sendo os mais atingidos as crianças, sobretudo, RN e lactentes até aos três meses, e os com idade ≥ 70 anos. Os reservatórios de *Salmonella* spp. são várias espécies de animais domésticos e selvagens. A transmissão é fecal-oral, mas é também possível o contágio por contacto direto com animais, pessoas infetadas ou objetos contaminados. A gastroenterite aguda é a forma de apresentação clínica mais habitual, habitualmente, autolimitada e benigna, na maioria dos casos. A febre, a diarreia, as cólicas abdominais, as náuseas e os vômitos são as manifestações mais comuns. As formas extraintestinais – sépsis e infeções localizadas a vários órgãos, são menos habituais, mas mais graves, e ocorrem, sobretudo, em doentes imunodeprimidos ou com comorbilidades. O estudo laboratorial apenas se justifica nas formas graves ou na investigação de surtos. O

tratamento visa a correção e a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e das funções vitais. A utilização de antibióticos não está indicada, na maioria dos casos, devendo reservar-se para situações em que há risco de bacteriemia e de focalização. A prevenção apoia-se em medidas de controlo e qualidade alimentar, e higiene individual, assim como na deteção e resposta adequada na contenção de qualquer surto.

Referências Bibliográficas

- Major clinical syndromes. Gastrointestinal infections and food poisoning. Chapters 98, 100-103. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infections Diseases, 8th Ed, 2015
- Direção-Geral da Saúde. DDO 2013-2016. In: DGS. I;39-40, 68, 2017
- Direção-Geral da Saúde. DDO 2013-2016. In: DGS. II; 76-78; 144-147, 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Typhoid and paratyphoid fevers. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016
- Stockholm: ECDC, 2018. European Centre for Disease Prevention and Control. Salmonellosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017
- Stockholm: ECDC, 2020. Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018. In: *WER*; 2018; 13: 153-172
- Radhakrishnan A, Als D, Mintz ED. Introductory article on global and epidemiology of typhoid fever. *Am J Trop Hyg.* 2018; 99 (suppl 3): 4-9
- Kariuki S, Gordon MA, Feasey N, Parry CM. Antimicrobial resistance and management of invasive Salmonella disease. *Vaccine.* 2015; 19;33 Suppl 3:C21-9

FEBRES HEMORRÁGICAS

ISABEL

ALDIR

O termo febres hemorrágicas é, habitualmente, utilizado para designar um conjunto de zoonoses, causadas por vírus ARN pertencentes a quatro famílias distintas: *Arenaviridae*, *Filoviridae*, *Bunyaviridae* e *Flaviviridae*.

O facto de serem vírus ARN, com polimerases com elevadas taxas de erro, confere-lhes uma maior facilidade e rapidez em se adaptarem a mudanças. Daí o seu “sucesso” enquanto doenças emergentes.

Família	Género	Vírus	Fonte de Infeção
<i>Filoviridae</i>	<i>Filovírus</i>	Ébola, Marburg	Morcegos
<i>Arenaviridae</i>	<i>Arenavírus</i>	Lassa	Roedores
		Arenavírus Novo Mundo	Roedores
		Arenavírus Velho Mundo	Roedores
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Nairovírus</i>	Crimeia-Congo	Carrças
	<i>Phlebovírus</i>	Vale do Rift	Mosquito
	<i>Hantavírus</i>	H. Com síndrome renal ou com síndrome pulmonar	Roedores
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivírus</i>	Dengue	Mosquito
		Febre amarela	Mosquito
		Omsk	Carraça
		Floresta Kyasanur	Carraça
	<i>Alphavírus</i>	West Nile	Mosquito
		Chikungunya ou chicungunha	Mosquito

Estes vírus vivem em hospedeiros animais ou em artrópodes vectores, sendo o homem infetado acidentalmente. A via de transmissão da infeção processa-se através da picada de artrópode infetado, pelos aerossóis gerados dos excretas infetados dos roedores ou por contacto direto com carcaças de animais infetados.

Com exceção das flaviviroses e da febre do Vale do Rift, todas têm potencial transmissão inter-humana.

O facto de, embora raras, estas infeções estarem associadas a mortalidade elevada, com potencial de transmissão inter-humana, e com limitadas opções de tratamento e dificuldades de diagnóstico, confere-lhes uma intensa atenção especial por parte dos meios de comunicação, sempre que ocorre um caso.

Nos últimos anos têm sido vários os casos de epidemias por febres hemorrágicas, como o surto de dengue, verificado em Cabo Verde, em 2009, ou os casos mais recentes de hantavirose verificados nos Estados Unidos da América (EUA), ou de febre hemorrágica, por vírus Ébola, observados no Congo, em 2013, e em diversos países de África Ocidental, entre 2014 a 2016, e já em 2018, e a epidemia de febre amarela, em Angola, em 2016.

Apesar de cada uma das doenças causadas por estes vírus ter uma evolução específica, há um conjunto de características semelhantes entre elas:

1. O período de incubação é, habitualmente, curto, de poucos dias a três semanas.
2. Há uma constelação de manifestações clínicas, variando com a gravidade da situação, mas o sintoma mais frequente é a febre, por vezes elevada, acompanhada por algum grau de manifestação discrásica.
3. O envolvimento hepático é frequente, mas, apenas, uma pequena percentagem de doentes com febre do Vale do Rift, febre hemorrágica da Crimeia-Congo, febre de Marburg, febre de Ébola e febre amarela apresentam icterícia e manifestações de insuficiência hepática.
4. As doenças causadas por arenavírus têm um início mais insidioso.
5. A trombocitopenia e a leucopenia são frequentes (exceto na febre de Lassa e das hantavirose em que existe leucocitose).
6. A terapêutica fundamenta-se em medidas de suporte, exceto no caso de febre de Lassa, em que a instituição de tratamento com ribavirina contribui para diminuir a letalidade e a contagiosidade.
7. As medidas de prevenção baseiam-se, fundamentalmente, no controlo dos vectores, na utilização de medidas de barreira adequadas (roupa e calçado apropriados, redes mosquiteiras, repelentes químicos, entre outros) e, no caso da febre amarela, na vacinação de acordo com o recomendado.

Embora a maioria das epidemias destas doenças se encontrem circunscritas a determinadas zonas geográficas, habitat dos vectores responsáveis pela sua transmissão, existem casos descritos ao longo de todo o globo, dada a extraordinária facilidade e rapidez de mobilidade atualmente existente.

Dado que, alguns destes vírus apresentam elevada contagiosidade, encontrando-se classificados pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), desde 1999, como agentes da categoria A de Guerra Biológica, perante uma suspeita ter-se-á que proceder de acordo, com o cuidado de identificar e armazenar, corretamente, todas as amostras (o sangue é menos

infeccioso se aquecido 60 min., a 60°C, o que permite determinação segura de electrólitos, glicose, ureia, ou diluído em ácido acético a 3%, sendo seguro para determinar leucócitos), contactar com as autoridades responsáveis e com o laboratório de referência.

De entre as febres hemorrágicas, as infeções por Hantavirus e por vírus do dengue têm merecido uma atenção particular, pela dispersão geográfica e elevado número de casos que apresentam. Efetivamente, as hantavirose são conhecidas, atualmente, em toda a Eurásia e América, e responsáveis por 100.000 a 200.000 casos/ano, com letalidade variável (1-5% na Eurásia; e 50% na América).

Já o dengue, é a doença transmitida por mosquito mais frequente, tendo a sua incidência aumentado 30 vezes nos últimos 50 anos. Atualmente, estima-se que cerca de 2,5 biliões de pessoas vivem em áreas, onde o dengue pode ser transmitido, registando-se 50 milhões de infeções por ano, das quais 500.000 casos de dengue hemorrágico, resultando em 22.000 mortes. Na clínica diária e perante um doente regressado de uma viagem com febre, a nossa avaliação deve ser focada em doenças com risco de vida, doenças transmissíveis e doenças tratáveis, sendo a história clínica a pérola do diagnóstico, naturalmente reforçada pelo enquadramento epidemiológico respetivo.

Referências Bibliográficas

- Racsa LD, Kraft CS, Olinger GG, Hensley LE. Viral Hemorrhagic Fever Diagnostics. *Clin Infect Dis*. 2016;62(2):214-9.
- Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393(10169):350-63.
- Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med* 2020;382(19):1832-42.

 **SÉPSIS**

**JOSÉ ARTUR
PAIVA**

Sinopse não disponibilizada pelo autor.

SARS-COV-2 E COVID-19

FERNANDO

MALTEZ

Há sempre duas a três pandemias por século. Todas se caracterizam por ser dinâmicas, imprevisíveis, inesperadas, por terem transmissão e patogénese mal percebidas, por serem capazes de se espalhar, globalmente, com grande rapidez, de induzir medo e pânico público, devido à sua mortalidade e morbidade e por trazerem potencial para grande impacto económico, social e na Saúde Pública.

Quando em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada da ocorrência de vários casos de pneumonia de etiologia desconhecida, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, ninguém imaginava, que estávamos no início, provavelmente, da pandemia mais mortal do século XXI. Uma semana depois, era identificado e sequenciado o agente responsável, um novo coronavírus, designado por *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), cujo genoma, tinha homologia de 80% com o do coronavírus da *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV), enquanto a doença, hoje conhecida por *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), se disseminava, rapidamente, pela China e pela Ásia, causando um número elevado de mortes.

As primeiras informações, provenientes da China, apontavam para uma doença, que teria comportamento semelhante ao da gripe. A maioria dos doentes mostrava sintomas ligeiros, recuperava em 2-3 semanas e a COVID-19 parecia afetar, sobretudo, idosos e pessoas com diferentes comorbidades. O conhecimento pouco claro da sua história natural, um período de incubação longo, o facto da infeção se transmitir, também, a partir dos casos assintomáticos e dos assintomáticos não serem testados, a possível confusão com a gripe, o desconhecimento do quadro clínico completo, que impediu, em alguns casos, a identificação de suspeitos e, também, em alguns países, a dificuldade de acesso aos cuidados de saúde, favoreceram a sua transmissão e limitaram o seu controlo. Não se dispo de vacina ou de antivírico com eficácia provada, as intervenções focaram-se na identificação dos contactos, na quarentena, na higiene pessoal, no uso de máscara, no cancelamento de grandes eventos públicos, no distanciamento físico e no isolamento social, mas a epidemia não parou de se espalhar com grande velocidade, entre uma população desprevenida e vulnerável. O cerco sanitário imposto à cidade de Wuhan, foi demasiado tardio, para evitar a globalização da COVID-19. Por isso, e confundido algumas vezes com vírus influenza, propagar-se-ia, aceleradamente, após o diagnóstico dos primeiros casos, gerando, de

imediatamente, em vários países, múltiplas cadeias de transmissão. Depois de assolar toda a China e continente asiático, causando um elevado número de mortes, a doença chegaria aos Estados Unidos da América (EUA) e à Europa (França) no final de janeiro de 2020, atingindo um número de afetados, que, rapidamente, ultrapassou os da Ásia. Em 30 desse mês, com 7.818 casos contabilizados, a OMS reconhecia que a epidemia estava fora de controle e, por se tratar de um novo vírus, com disseminação internacional, para o qual não haviam estratégias terapêuticas e preventivas, considerava-a uma Emergência de Saúde Pública Internacional. Muitos países evacuaram os seus cidadãos da China, outros, desencorajaram as viagens domésticas e internacionais não essenciais e, alguns, implementaram à entrada no país o rastreio de viajantes provenientes daquela região. Em resultado das viagens aéreas, em pouco mais de oito semanas espalhar-se-ia, globalmente, pelo que, em 11 de março de 2020, perante a evidência de transmissão comunitária instalada em todos os continentes, a OMS declarava a pandemia. A capacidade de se espalhar de forma explosiva, surpreendeu os melhores sistemas de saúde, que em muitos países e locais se tornaram disfuncionais, colocando os profissionais de saúde em risco e causando grande perturbação social. A Europa seria o continente mais pressionado, com relatos dramáticos do colapso dos Serviços de Saúde como, por exemplo, nas nossas vizinhas França, Espanha e Itália. Todos os estados membros da União Europeia proibiram aglomerações públicas, encerraram escolas e introduziram restrições nas fronteiras. Mais de metade, declarou o Estado de Emergência, impondo o isolamento social, o distanciamento físico, a limitação de liberdades e uma mudança radical do estilo de vida, com as inevitáveis consequências socioeconómicas.

Até 12 de novembro de 2020, foram notificados, em todo o Mundo, 49.727.316 infetados, registadas 1.248.373 mortes e identificadas cadeias de transmissão na comunidade, em todos os continentes, tendo atingido mais de 200 países, com uma taxa de mortalidade global de 2,1%, variável consoante o grupo etário e a presença, ou não, de comorbilidades (cardiovasculares, renais, pulmonares e diabetes) entre os infetados (1% em adultos jovens e 15% em idosos com mais de 80 anos), tornando-se, numa das piores pandemias da história da Humanidade.

Referências Bibliográficas

- Kamps BS, Hoffmann C. COVID REFERENCE 2020. Em www.CovidReference.com
- Direção-Geral da Saúde. COVID-19: Histórico do ponto de situação diário (29 de outubro de 2020). DGS,2020

INFEÇÕES VÍRICAS E DOENÇAS MALIGNAS ASSOCIADAS

AIDA

BOTELHO DE SOUSA

A infecção contribui de modo determinante para a carcinogênese. São carcinogêneos 7 vírus: Epstein-Barr (VEB), hepatites B (VHB) e C (VHC), sarcoma de Kaposi (VHSK), papiloma humano (VPH), linfotrófico T humano tipo 1 (VLTH-1) e células de Merkel (VCM). A prevalência destas infecções é maior nos países subdesenvolvidos, onde a fração de cânceros associados a vírus é o dobro da registada nos desenvolvidos.

Na carcinogênese vírica, vários fatores dificultam a prova de causalidade:

- Longos períodos de latência (décadas nos casos de VHC ou VLTH-1)
- Dificuldade em estabelecer o momento da infecção, quando assintomática
- Ocorrência do tumor numa minoria dos infetados
- Raridade do tumor
- Diversidade de cofatores de carcinogênese (ambientais, inflamação crónica, imunossupressão)
- Variabilidade dos mecanismos moleculares de mutagénese
- Ausência de modelos animais
- Semelhança histológica dos tumores associados e não associados ao vírus

Embora existam critérios que permitem associar um vírus a um determinado tumor, nalguns casos não há ainda consenso, dada a complexidade dos fatores em jogo. A interpretação dos dados complica-se mais ainda quando está presente o vírus da imunodeficiência humana (VIH) que, não sendo um oncovírus, aumenta o risco de tumores “não-víricos”, e também de tumores associados a outros vírus. Neste último caso a coinfeção assume um papel decisivo na carcinogênese - os 3 tumores não-definidores de SIDA mais comuns são os carcinomas anal (VPH), o hepatocelular (VHB e VHC) e o linfoma de Hodgkin (VEB).

A carcinogênese é sempre um processo multi-etapas longo e complexo. Quando está em causa um vírus, ele tanto pode intervir em fases precoces do desenvolvimento tumoral (por exemplo, VPH) como em fases tardias, modulando vias de sinalização envolvidas na regulação da proliferação celular, da apoptose e outras. Uma vez estabelecido o tumor, as estratégias de

evasão à resposta imunitária do hospedeiro, destinadas a evitar a eliminação das células infectadas, vão facilitar o escape imune do próprio tumor.

VEB (VHH-4)

Infeta 95% da população mundial e está implicado em múltiplos linfomas B, T e NK, e nos carcinomas nasofaríngeo e gástrico. Como nos outros vírus herpes, a infecção por VEB tem fases replicativas e de latência. Replica o seu genoma no linfócito B, cuja sinalização sabe mimar, o que lhe permite manter-se latente por longos períodos, invisível à resposta imunitária. Ao infectar um linfócito B *naïf*, desencadeia um *programa de latência III* (no qual expressa os 6 antígenos EBNA, assim como LMP1, LPM2A e LPM2B) que desencadeia a proliferação celular e a replicação dos episomas virais. Porque este programa é imunogénico (ativa a eliminação das células que o exibem pelos linfócitos T citotóxicos) segue-se uma seleção positiva das células infectadas capazes de mudar para um programa de *default (latência II*, com a expressão de antígenos reduzida aos menos imunogénicos, EBNA1, LMP1 e 2A), que lhes permite ficar em *repouso* como linfócitos B memória. Daí podem evoluir para um de 2 programas imunologicamente silenciosos, *latência 0* (só expressa EBER1 e 2, sempre presentes) ou *latência I* (os mesmos e EBNA1). A capacidade oncogénica do VEB depende do programa de latência ativado e do estado imunitário do hospedeiro. Cada tumor está associado a um destes programas:

- *latência I* - linfomas de Burkitt, plasmoblástico e primário das serosas
- *latência II* - linfoma de Hodgkin, linfomas T e NK, carcinomas nasofaríngeo e gástrico
- *latência III* - linfomas associados a VIH, linfoma difuso de grandes células B associado a VEB, doença linfoproliferativa pós-transplante; os tumores da *latência III* só conseguem desenvolver-se em contexto de forte imunossupressão, dado que neste programa o sistema imunitário elimina as células infectadas.

Todos os tumores associados a VEB requerem cofatores, sendo exemplo o linfoma de Burkitt que requer translocação do gene *MYC*, por sua vez facilitada pela infecção por *Plasmodium falciparum*.

VPH

Os genótipos 16 e 18 são os de alto risco e causam 5% dos tumores humanos, em especial do colo do útero, mas também vulvovaginal, peniano, anal e orofaríngeo. Infetam as células epiteliais basais, e possuem estratégias de replicação que levam células terminalmente diferenciadas a reter capacidade de síntese de ADN. Nos países desenvolvidos tem-se assistido a um declínio marcado do cancro do colo do útero devido ao rastreio e à vacinação.

VHB e VHC

São a causa principal do 3º cancro mais mortal a nível mundial, o carcinoma hepatocelular (CHC). Embora por diferentes mecanismos, ambos atuam através do estabelecimento, na infeção crónica, de um processo inflamatório em surtos sucessivos, seguido de destruição celular com potencial evolução para cirrose e CHC. Na infeção VHB, o gene HBx atua em vias de regulação da transcrição, bloqueia a apoptose, promove a imortalidade replicativa da célula infetada e a angiogénese, entre outros mecanismos. A infeção por VHC, vírus de ARN, constitui a causa mais frequente de CHC, através da indução de fibrose hepática, por mecanismos múltiplos (genéticos e epigenéticos) não totalmente desvendados. Alguns genótipos (3, 25, 26, 27) são mais carcinogénicos.

VLTH-1 (HTLV-1)

Também vírus de ARN, e primeiro retrovírus descoberto, causa a leucemia/linfoma T do adulto, neoplasia de linfócitos maduros CD4+, endémica no Japão. Num primeiro passo a oncoproteína *Tax* ativa a proliferação policlonal T e num segundo, em células selecionadas por terem perdido ou silenciado *Tax* (que constitui alvo forte para o sistema imunitário), a proteína *HBZ* permite a imortalidade replicativa até virem a ocorrer mutações somáticas que resultam (anos depois) na transformação maligna.

VHSK (VHH-8)

Infeta diversas linhagens - células endoteliais, monócitos e linfócitos B. Como noutros vírus herpes, passa por estádios latente e lítico, ambos necessários para a carcinogénese. Na latência, a expressão de LANA assegura a manutenção do episoma VHSK durante a divisão, e no ciclo lítico a expressão do programa vírico completo permite a lise citopática (nesta fase, em indivíduos imunocompetentes, a célula é suprimida pelo sistema imunitário). O VHSK causa o sarcoma de Kaposi (SK), caracterizado por proliferação vascular e intensa angiogénese. Excetuando uma forma endémica africana, o SK só surge em contexto de imunossupressão - infeção VIH (SK epidémico), transplante ou idade avançada em certas populações (SK clássico). No SK associado ao VIH o tumor é controlável com a reconstituição imunitária induzida pela medicação antirretrovírica.

MCV

É o oncovírus mais recentemente descoberto. Sendo um vírus comum, causa um tumor muito raro (carcinoma das células de Merkel) presumivelmente porque a integração genômica, não fazendo parte do seu ciclo vital, constitui um evento improvável. Este cancro neuroendócrino da pele associa-se à exposição solar e ao enfraquecimento imunitário (por exemplo, da idade avançada).

Alguns destes vírus estão ainda associados a outros tumores (por exemplo, VHC e linfomas da zona marginal) mas está por clarificar a força da associação.

Muitos outros tumores (em especial cerebrais) têm sido relacionados com outros vírus, sendo o nexos causal considerado ainda insuficiente, o que faz supor que a lista de vírus oncogénicos venha a alongar-se.

Para a prevenção e tratamento dos tumores víricos, constituem oportunidades únicas o longo período de incubação e a expressão de antigénios víricos específicos pelo tumor. Existem já vacinas eficazes para o VPH e o VHB. Em termos terapêuticos, a imunoterapia, incluindo anticorpos monoclonais, pequenas moléculas inibidoras e imunoterapia adotiva, virá dar um contributo decisivo para a cura destes tumores.

Abreviaturas

EBNA - EBV nuclear antigen, LMP - latent membrane protein, EBER - EBV-encoded RNA, LANA - latency-associated nuclear antigen

Referências Bibliográficas

- Oh JK, Weiderpass E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health*. 2014;80(5):384-92
- Shannon-Lowe C, Rickinson A. The global landscape of EBV-associated tumors. *Front Oncol*. 2019;9:713
- Hui KF, Yiu SPT, Tam KP, Chiang AKS. Viral-targeted strategies against EBV-associated lymphoproliferative diseases. *Front Oncol*. 2019;9:81
- Heslop HE. Sensitizing Burkitt lymphoma to EBV-CTLs. *Blood*. 2020;135(21):1822-3

INFEÇÃO POR VIH E DOENÇAS OPORTUNISTAS

**MARIA JOSÉ
MANATA**

A infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) caracteriza-se por um amplo espectro de manifestações clínicas, desde a infeção assintomática até ao estágio de imunossupressão grave, com doenças oportunistas associadas. A replicação vírica contínua, ao longo do tempo, com declínio progressivo da imunidade celular, a que se associa um estado crónico de imunoativação e de inflamação, contribuem para o risco do desenvolvimento de doenças oportunistas. Na fase mais avançada da infeção por VIH, designada como síndrome de imunodeficiência adquirida (sida), o sistema imunitário do hospedeiro perde a capacidade de resposta a infeções e tumores que, raramente, provocam doença em imunocompetentes.

A infeção por VIH induz perda progressiva dos linfócitos TCD4⁺ (reguladores e efetores essenciais da resposta imunitária), o que condiciona a história natural da infeção, caracterizada pela disfunção progressiva do sistema imunitário até à imunodepressão profunda, que caracteriza a sida.

A ação direta de VIH provoca alterações funcionais de, praticamente, todos os componentes do sistema imunitário, com depleção dos linfócitos TCD4⁺, com ativação crónica generalizada. Estas alterações estão associadas a todas as populações celulares, envolvidas na resposta imunitária linfócitos B, células *natural killer* (NK), leucócitos polimorfonucleares, monócitos e macrófagos. Os linfócitos T sofrem alterações qualitativas e quantitativas. Assim, o declínio progressivo do número de linfócitos TCD4⁺, observado no sangue periférico, acompanha-se da expansão dos linfócitos TCD8⁺, com inversão da relação TCD4⁺/TCD8⁺, no sangue periférico e, nas fases tardias, nos gânglios linfáticos.

Na história natural da infeção por VIH estão referidas várias fases: a) A fase aguda, que pode ou não ser sintomática e que ocorre 2-3 semanas após o contágio; b) a fase crónica, assintomática, que se inicia 6-10 semanas após o contágio e dura 8-10 anos (esta fase de infeção crónica pode ser sintomática, com evidência de sintomas e sinais da depressão do sistema imunitário, mas sem doenças definidoras de sida); c) a fase de sida, caracterizada por depressão profunda do sistema imunitário e por doenças oportunistas (infeções e tumores).

A infecção aguda (a síndrome retrovívica aguda) acompanha-se de descida rápida do número de linfócitos TCD4⁺, viremias plasmáticas elevadas e concentrações altas de ácido ribonucleico (ARN) de VIH no plasma (cargas víricas elevadas). A recuperação clínica, da infecção aguda, acompanha-se de redução da viremia plasmática (como resultado da resposta imunitária citotóxica das células T) e do aumento do número de linfócitos TCD4⁺, que, no entanto, em geral não volta ao valor normal, anterior à infecção. No final do período da infecção aguda é, em geral, possível detetar os anticorpos específicos para as proteínas do vírus, como resultado da resposta imunitária do hospedeiro a chamada seroconversão - e a carga vírica baixa até atingir um valor determinado. A infecção aguda por VIH pode ser assintomática ou com um quadro clínico de síndrome febril ou, ainda, como síndrome mononucleósica. Algumas das manifestações clínicas, nomeadamente as neurológicas e cutâneas, são menos frequentes noutras infeções víricas, podendo levantar a hipótese de infecção por VIH.

Após a fase aguda, entra-se no período de infecção crónica, em regra assintomática. Porém, com replicação vírica ativa no tecido linfóide. As viremias plasmáticas são baixas e, apenas, uma pequena fração das células TCD4⁺, no sangue periférico, estão infetadas (1/10.000 a 1/100.000). No entanto, a carga vírica plasmática pode ser elevada. A velocidade de descida dos valores de linfócitos TCD4⁺ depende da carga vírica quanto mais elevada mais rápida é a sua perda.

À medida que a infecção progride, os valores da carga vírica aumentam, gradualmente, e o número de linfócitos TCD4⁺ diminui, progressivamente. O início dos sintomas e sinais relacionados com a imunodepressão pode ocorrer em qualquer momento, com valores dos linfócitos TCD4⁺ < 500 células/mm³ e > 200/mm³, mas, ainda, sem doenças oportunistas definidoras de sida. Esta fase designa-se de infecção sintomática sem sida ou de complexo relacionado com a sida (CRS). O doente pode referir cansaço não habitual, perda de peso, sudação noturna, anorexia, diarreia, queda de cabelo, pele seca e descamativa, de entre outros sintomas. Manifestações *minor* de infecção oportunista, sem critério de sida, podem ser observadas, nomeadamente candidose oral e vaginal de repetição, herpes zoster, herpes simples de repetição (oral ou genital) ou tricoleucoplasia da língua. Os resultados dos estudos laboratoriais podem ser normais ou podem revelar anemia, neutropenia, trombocitopenia, elevação discreta dos valores das transaminases e da desidrogenase láctica, entre outras. Nesta fase, pode-se verificar aumento persistente do volume dos gânglios linfáticos (sem quaisquer outros sintomas ou sinais), locais ou sistémicos, designado por linfadenopatia generalizada persistente.

O estágio tardio da infecção caracteriza-se por valores de linfócitos TCD4⁺ < 200 células/mm³ e pelo desenvolvimento de infecções oportunistas, tumores e complicações neurológicas. Sem TARV, a sobrevida média de um doente com linfócitos TCD4⁺ < 200/mm³ é de 3,7 anos, o valor médio dos linfócitos TCD4⁺, no momento da ocorrência da primeira doença definidora de sida, é de 60-70 células/mm³ e a sobrevida média, após o primeiro episódio de sida, é de 1,3 anos. A sida caracteriza-se por doenças oportunistas *major* (infecções e tumores), que definem esta entidade e que surgem, em regra, com linfócitos TCD4⁺ < 200/mm³. Algumas destas doenças oportunistas, no entanto, podem ser diagnosticadas com valores de linfócitos TCD4⁺ > 200/mm³, como a tuberculose pulmonar, o sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin.

As infecções oportunistas, assim como outras coinfeções, como as sexualmente transmitidas, podem ter impacto negativo na infecção por VIH, com aumento reversível da carga vírica plasmática, podendo acelerar a sua progressão e aumentar o risco de transmissão. Antes da era da TARV, as infecções oportunistas eram a principal causa de morbilidade e mortalidade, nos infetados por VIH. No início dos anos 90 do século XX, a quimioprofilaxia das infecções oportunistas e as imunizações específicas contribuíram para a melhoria da qualidade de vida e para o aumento da sobrevida dos infetados por VIH. Posteriormente, a expansão na utilização da TARV teve impacto profundo na redução da mortalidade associada às doenças oportunistas, nos infetados por VIH.

Referências Bibliográficas

- Sterling TR, Chaison RE. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition. Chapter 124; p 1541-57
- Hoffman C, Rockstroh J. HIV 2015/2016. Available on www.hivbook.com
- Bartlett JG, Redfield RR, Pham PA. Natural history and classification. In Bartlett's Medical Management of HIV Infection, 17th edition

INFEÇÃO POR VIH E ENVELHECIMENTO

**MANUELA
DOROANA**

A infeção por VIH, com a terapêutica antirretrovírica (TARV), atualmente, disponível, passou a estar controlada, naqueles com supressão vírica e com uma boa recuperação imunitária. No entanto, persistem as comorbilidades e as interações medicamentosas entre a TARV e os fármacos utilizados no tratamento das condições clínicas não-associadas à sida.

O infetado por VIH atinge idades avançadas, no entanto envelhecendo muito mais cedo do que o não-infetado. Os infetados por VIH, mesmo em tratamento, apresentam número maior de comorbilidades, do que a população em geral. A sua fisiopatologia não está, ainda, completamente esclarecida, mas a inflamação crónica persistente, mesmo naqueles em supressão vírica, é uma das causas, que pode explicar o envelhecimento precoce. No entanto, estão descritos outros fatores, para o envelhecimento precoce, na infeção por VIH, tais como a desregulação imunitária ($< \text{TCD4}^+$, $> \text{TCD8}^+$), a imunossenescência, a translocação microbiana, a reativação de vírus citomegálico (VCM) e o próprio VIH. Apesar de relativamente jovens em idade, alguns dos infetados por VIH revelam comorbilidades, tais como, diabetes, hipertensão e dislipidemia, algumas destas associadas à própria TARV. Para além do envelhecimento, nos infetados por VIH em TARV, uma percentagem apreciável é diagnosticada com ≥ 50 anos. As mulheres, em idade avançada, não recorrem à utilização de preservativos, porém, neste grupo etário, o risco de infeção por VIH é maior, pelas características anatómicas e fisiológicas do aparelho genital feminino. O diagnóstico tardio é frequente no idoso, porque os hábitos sexuais não são, em regra, discutidos com os médicos e, ainda, pelo estigma.

As comorbilidades não-associadas à sida, tais como as doenças cardiovasculares, neurocognitivas, ósseas, oncológicas e renais constituem um grande desafio, no controlo da morbidade e da mortalidade, nos idosos infetados por VIH. Cabe ao médico o papel de informar e educar o doente, por forma a prevenir e corrigir os fatores de risco associados a estas comorbilidades, incluindo modificações da própria TARV. As doenças oncológicas devem ser rastreadas, por forma a serem diagnosticadas e tratadas precocemente, como é o caso do carcinoma do pulmão, da próstata, do colón e da mama.

Nos idosos, com infecção por VIH, a resposta vírica à TARV é idêntica à dos mais jovens, no entanto, a resposta imunitária pode não ser tão robusta. O manejo da TARV, nesta população, deve ter em conta a simplificação, por forma a potenciar a adesão, considerando, ainda, a polimedicação e o risco de interações medicamentosas.

A correção das comorbilidades, tais como a obesidade, a hipertensão, a diabetes e a hipercolesterolemia é essencial, para diminuição do risco de morte de causa cardiovascular, que vem emergindo como uma das causas mais importantes de morbidade e de mortalidade na infecção por VIH.

As indicações para o início da TARV, nos idosos com infecção por VIH, não divergem daquelas para os adultos mais jovens, no entanto, com atenção reforçada para a toxicidade medicamentosa e para as interações medicamentosas, para além das medidas de prevenção para a correção do risco de comorbilidades. Tais medidas implicam mudanças no estilo de vida e dos hábitos (evitar a obesidade, incentivar o exercício físico, a cessação tabágica, a atenuação de hábitos alcoólicos e estimular para a vida e a socialização). A intervenção deve ser multidiversificada (nutricionistas, psicólogos, profissionais de geriatria mais habituados a lidar com os problemas da idade, principalmente, do foro psicológico e neurodegenerativo). Cada vez há mais a noção de que o envelhecimento, nos infetados por VIH, se traduz não só por alterações cardiovasculares, metabólicas, ósseas, renais, neurológicas, oncológicas, mas, também, em quadros de demência, de depressão, de *deficits* neurocognitivos e de *frailty* (fragilidade).

Referências Bibliográficas

- Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis.* 2016; 53:61-68
- Effros RB1, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, *et al.* Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):542-53
- Kirk JB, Goetz MB. Human immunodeficiency virus in an aging population, a complication of success. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(11):2129-38
- Navarro G, Nogueras MM, Segura F, Casabona J, Miro JM, Murillas J, *et al.*; PISCIS Study Group. HIV-1 infected patients older than 50 years. PISCIS cohort study. *J Infect.* 2008;57(1):64-71
- Zhao H, Goetz MB. Complications of HIV infection in an ageing population: challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jun;66(6):1210-4

TERAPÊUTICA ANTIRRETROVÍRICA

**FRANCISCO
ANTUNES**

Os principais motivos para o início da terapêutica antirretrovírica (TARV) são a redução da morbidade e da mortalidade associadas à infecção por VIH, a recuperação e a preservação da função imunitária, a evitação do efeito nocivo da replicação de vírus da imunodeficiência humana (VIH) sobre potenciais comorbilidades e a prevenção da transmissão do vírus. No entanto, é importante avaliar, de forma individual, o momento do início da TARV, com os antirretrovíricos (ARVs) que devem fazer parte do regime inicial, ponderando as vantagens e os inconvenientes de cada uma das opções. A disponibilidade e a motivação do doente são fatores críticos no momento de tomar a decisão de quando começar a TARV.

Não existe dúvida alguma sobre a necessidade de tratar todos os doentes com sintomatologia relacionada com a infecção por VIH, dado que a TARV correlaciona-se com a melhoria da sobrevivência (ACTG 5164). Quanto aos infetados por VIH assintomáticos, as recomendações têm-se modificado ao longo do tempo em função da evidência disponível e da melhoria da segurança dos ARVs. Em setembro de 2015, o Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA passou a recomendar a disponibilização da TARV para todos os infetados por VIH, independentemente da contagem dos linfócitos TCD4⁺, em função da evidência científica acumulada, nomeadamente após a publicação dos estudos HPTN052, START e TEMPRANO. Os resultados destes estudos são favoráveis ao início da TARV, em infetados por VIH, com valores de linfócitos TCD4⁺ superiores a 500/μL, sem que esta indicação tenha promovido aumento dos efeitos adversos associados à medicação. Para o início da TARV estão disponíveis cerca de 20 ARVs de quatro classes diferentes [nucleosídeos e não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs e NNITRs), inibidores da protease (IPs) e inibidores da integrase (IINs)]. Para tal recomenda-se a combinação de três ARVs, que inclua dois NITRs associados a um IIN ou a um NNITR ou, ainda, a um IP potenciado com ritonavir (RTV) ou com cobicistato (COBI). Mais recentemente, a combinação de dois ARVs está, também, indicada para o início da TARV, mas com algumas limitações.

Os dois NITRs são considerados a espinha dorsal (*backbone*) da TARV, sendo a associação de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e emtricitabina (FTC) ou lamivudina (3TC) ou tenofovir alafenamida fumarato (TAF) e FTC as combinações preferidas. No caso do 3º agente ser o dolutegravir (DTG), está,

também, recomendado o abacavir (ABC), desde que o HBLA*5701 e AgHBs sejam negativos, associado ao 3TC.

Quanto ao 3º agente, no que diz respeito aos NNITRs, a doravirina (DOR) ou a rilpivirina (RPV) com TDF/FTC ou TAF/FTC ou TDF/3TC ou as coformulações DOR/TDF/FTC ou RPV/TDF/FTC ou RPV/TAF/FTC são os regimes recomendados. Os regimes com RPV podem ser prescritos quando $TCD4^+ > 200$ céls/ μ L, carga vírica (ARN-VIH) < 100.000 cópias/mL, com alimentos, estando os inibidores da bomba de prótons contra-indicados. A RPV não é eficaz no tratamento da infecção por VIH-2. Quanto aos IPs, o regime recomendado inclui darunavir (DRV) potenciado com RTV ou COBI, associado com TDF/FTC ou TAF/FTC ou TDF/3TC ou coformulado DRV/COBI/TAF/FTC. Em relação aos IINs, o DTG ou o bictegravir (BIC) ou o raltegravir (RAL) são os regimes preferidos (DTG associado a TDF/FTC ou TAF/FTC ou TDF/3TC ou ABC/3TC ou a coformulação DTG/ABC/3TC; coformulação BIC/TAF/FTC; RAL – uma ou duas vezes ao dia – associado a TDF/FTC ou TAF/FTC ou TDF/3TC). Está, também, recomendado o regime DTG + 3TC, desde que AgHBs negativo, carga vírica (ARN-VIH) < 500.000 cópias/mL e $TCD4^+ > 200$ céls/ μ L. O risco cardiovascular está associado a ABC e a DRV/RTV, o aumento de peso aos IINs e ao TAF e a toxicidade renal e óssea ao TDF. Os resultados do tratamento inicial (em doentes *naïve*) dependem da eficácia (potência e durabilidade da combinação dos ARVs), dos efeitos adversos, da incidência das interações medicamentosas e da simplicidade do esquema terapêutico.

Com estas combinações consegue-se, às 48 semanas (após o início da TARV), carga vírica (ARN-VIH) inferior a 50 cópias/mL em mais de 75% dos casos.

Os sucessos (redução dos novos casos de sida e de mortes) e as limitações (toxicidade, adesão, interações, conveniência, persistência de VIH nos santuários e emergência de estirpes resistentes) dominam os debates sobre a TARV.

A adesão à TARV é influenciada por vários fatores, de entre os quais se destacam a frequência das tomas, o número de comprimidos, as restrições alimentares, sendo a toxicidade/efeitos colaterais a principal razão da interrupção desta terapêutica.

A toxicidade aos ARVs pode revelar-se logo após o início da TARV ou a longo prazo, destacando-se a hipersensibilidade, as perturbações gastrointestinais, hepáticas, pancreáticas, do sistema nervoso central, renais e endócrinas, hematológicas, hiperlactacidemia e acidose láctica, dislipidemia, risco de doenças cardiovasculares e de redistribuição da gordura corporal e,

mais recentemente, o aumento de peso. Esta toxicidade tem sido, substancialmente, atenuada com os mais recentes ARVs, em comparação com os mais antigos.

Referências Bibliográficas

- DGS. Abordagem terapêutica inicial da infecção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto. Norma nº 029/2017 de 29/12/2017
- Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, et al; EACS Governing Board. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med.* 2020 Sep 3. doi: 10.1111/hiv.12878
- U.S. Department of Health and Human Services, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2019). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.
Available at
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
This link is external to health.gov

HEPATITES A e E - EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

**ROSÁRIO
SERRÃO**

HEPATITE A

a) Epidemiologia

Aproximadamente 1,5 milhões de casos clínicos de hepatite A ocorrem em todo o mundo, anualmente, mas a taxa de infecção é, provavelmente, 10 vezes maior, sendo o tipo mais comum de hepatite vírica aguda. A hepatite A pode ocorrer esporadicamente ou de forma epidémica.

Em termos mundiais, a hepatite A é a mais frequente, mas nos países desenvolvidos são as hepatites víricas crónicas (particularmente as hepatites B e C), as que se revestem de maior impacto, em termos de morbidade e mortalidade, ao serem as principais causas de doença hepática crónica.

A primeira descrição de hepatite (icterícia epidémica) é, em geral, atribuída a Hipócrates e os surtos de hepatite A são reconhecidos há séculos, atingindo populações militares e civis. A hepatite A é uma infecção aguda, causada por um vírus ARN, cadeia simples, sem envelope. É termoestável e resistente a ácidos. Por algum tempo, após a sua identificação, pensava-se que fosse um enterovírus, porém, em 1991, foi subclassificado como membro do género Hepatovírus, da família dos *Picornaviridae*, designado por vírus da hepatite A (VHA). VHA replica-se nos hepatócitos e interfere na função hepática, desencadeando uma resposta imune, que causa inflamação no fígado.

VHA é transmitido, principalmente, quando um não infetado (e não vacinado) ingere alimentos ou água contaminada com as fezes de uma pessoa infetada via fecal-oral. Tal pode acontecer, também, por via das mãos contaminadas, quando um infetado prepara a refeição para os membros da família. A doença está, intimamente, associada a água ou alimentos inseguros, saneamento inadequado e higiene pessoal precária. O vírus pode ser, também, transmitido através de contacto físico próximo (como sexo oral-anal) com um infetado, embora o contacto casual entre as pessoas não dissemine o vírus. A transmissão materno-fetal não foi descrita.

Ao contrário das hepatites B e C, a hepatite A não causa doença hepática crónica e é, raramente, fatal, mas pode causar sintomas debilitantes e hepatite fulminante (insuficiência hepática aguda), que é, a maioria das vezes, fatal.

A nível global, a OMS estimou que, em 2016, 7.134 pessoas morreram de hepatite A, em todo o mundo (responsável por 0,5% da mortalidade por hepatite vírica). A taxa de incidência está, fortemente, relacionada aos indicadores socioeconómicos e ao acesso à água potável segura à medida que a condição socioeconómica melhora e o acesso à água potável aumenta, a incidência de infeção por VHA diminui. A associação do risco de infeção por VHA com os padrões de higiene e saneamento, a expressão clínica dependente da idade da doença e a imunidade vitalícia determinam os diferentes padrões de infeção por VHA, observados em todo o mundo.

As áreas de distribuição geográfica podem ser caracterizadas como sendo de alto, intermédio ou de baixo nível. No entanto, a infeção não significa doença, porque as crianças jovens infetadas não apresentam nenhuma manifestação clínica.

- **Áreas com nível alto de infeção (endemicidade alta)**

Em países de baixa e média condição socioeconómica, com condições sanitárias e práticas higiénicas deficientes, a infeção é comum e a maioria das crianças (90%) é infetada por VHA, antes dos 10 anos. Epidemias são incomuns, porque as crianças mais velhas e adultos, estão, em regra, imunes. As taxas de infeção sintomática, nestas áreas, são baixas e os surtos são raros. Áreas de endemicidade alta incluem a maior parte da África, Ásia e América Central e do Sul.

- **Áreas com nível baixo de infeção (endemicidade baixa)**

Em países desenvolvidos, com boas condições sanitárias e higiénicas, as taxas de infeção são baixas. A doença pode ocorrer entre adolescentes e adultos, em grupos de alto risco, tais como utilizadores de drogas injetáveis (UDIs), homens que têm sexo com homens (HSH), pessoas que viajam para áreas de alta endemicidade e em populações isoladas, como grupos religiosos fechados. Nos Estados Unidos da América (EUA), grandes surtos foram relatados entre os sem-abrigo. Áreas de endemicidade baixa incluem a maioria dos países desenvolvidos, como a América do Norte, a Europa Ocidental, a Austrália e o Japão.

- **Áreas com nível intermédio de infeção (endemicidade intermédia)**

Em países com condições socioeconómicas medianas e em regiões onde as condições sanitárias são variáveis, as crianças escapam, em geral, à infeção na primeira infância e atingem a idade adulta sem imunidade. Ironicamente, as condições económicas e sanitárias melhoradas podem levar à acumulação de adultos, que nunca foram infetados e que não têm imunidade. Esta maior suscetibilidade, em grupos etários mais velhos, pode levar a taxas de infeção mais elevadas e podem ocorrer surtos importantes nessas comunidades. A transmissão de pessoa para pessoa, em grandes epidemias e, em toda a comunidade, é responsável por um número significativo de infeções nessas áreas. Estes surtos são muito difíceis de controlar, com medidas padrão, como lavagem das mãos e administração de imunoglobulina aos contactos com os casos. Surtos são, também, observados em creches e escolas e, ocasionalmente, ocorrem grandes epidemias alimentares, como em Xangai, em 1988, associadas ao consumo de marisco. Em algumas áreas, as condições são tais, que as tendências da doença são cíclicas. VHA é transmitido em surtos, na comunidade, até que a população esteja esgotada de pessoas suscetíveis, após o que ocorre um período de vários anos até que uma nova coorte de crianças suscetíveis atinja a idade em que a infeção clínica é mais frequente. Áreas de endemicidade intermédia são os países em desenvolvimento e em algumas regiões de países desenvolvidos, que incluem a Europa Oriental, partes da África, Ásia e América.

Surtos de hepatite A ocorreram em várias situações, incluindo na comunidade, devido a água ou alimentos contaminados, em ambientes de cuidados de saúde e entre indivíduos sem-abrigo. Em 2017, mais de 650 indivíduos, na Califórnia, foram infetados por VHA (incluindo 417 hospitalizações e 21 mortes), tornando este o maior surto nos EUA, em duas décadas.

Outro fator epidemiológico, para o qual tem sido, ultimamente, chamada a atenção, é o número crescente de casos de hepatite A, cuja via de transmissão não é a clássica fecal-oral. Com efeito, além da via sexual nos HSH, a via parentérica parece estar, também, implicada em alguns casos, em UDIs, após transfusões em unidades pediátricas e em hemofílicos.

Em Portugal, a partir de 2014, foram adotadas, para a validação dos casos, as novas definições de caso de doença aprovadas no Despacho n.º 5681-A/2014, de 21 de abril, alterado pela Declaração de retificação n.º 609-A/2014, de 16 de junho, passando a ser alvo de notificação as hepatites víricas agudas e crónicas. Em relação à hepatite A, o número de casos, nas últimas décadas, diminuiu de forma consistente, fruto da melhoria das condições sócio-sanitárias. Esta doença passou a ser mais rara, muitas vezes associada a deslocamentos a países onde, ainda, permanecia endémica, com cerca de 20 casos a ocorrerem em cada ano. Como consequência desta situação, a

imunidade de grupo na população foi diminuindo, sendo a grande maioria da população, com idade inferior aos 55 anos, suscetível a este vírus. Em 2017, começou a verificar-se aumento no número de casos confirmados de hepatite A, com características de surto, para além do esperado, e epidemiologicamente relacionados. Este surto ocorreu, em 16 países da União Europeia, incluindo Portugal, onde de 1 de janeiro a 30 de junho de 2017, foram notificados 378 casos de hepatite A.

Até muito recentemente, as hepatites víricas não integravam o conjunto de programas de saúde prioritários da Direção-Geral da Saúde. Reconhecida a sua importância enquanto infeções, foi criado, por Despacho do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde n.º 6401/2016 de 11 de maio de 2017, o Programa Nacional para as Hepatites Virais. Este é o primeiro plano estratégico nacional do sector da saúde, orientado para o controlo das hepatites víricas.

b) Clínica

A infeção por VHA pode ser assintomática, subclínica ou provocar um quadro agudo, quase sempre autolimitado, associado a febre, mal-estar, icterícia, colúria, astenia, anorexia, náuseas, vómitos e dor abdominal. As alterações físicas incluem febre, icterícia, hepatomegalia (80% dos casos) e sensibilidade no quadrante superior direito à palpação. Menos comum, podem-se observar esplenomegalia e manifestações extra-hepáticas, como exantema e artralguas. A frequência e a gravidade dos sintomas e sinais dependem, em regra, da idade do doente. A infeção só é sintomática em 30% dos casos, com idade < 6 anos. Em crianças mais velhas e nos adultos, a infeção provoca, em regra, infeção clínica (hepatite aguda) em mais de 70% dos casos. O período de incubação da hepatite A é, em geral, de 14-28 dias.

A apresentação sintomática típica inclui manifestações prodórmicas não específicas com combinações variáveis de febre, mal-estar, fraqueza, anorexia, náuseas, vómitos, artralguas e mialgias. Os sintomas prodrómicos tendem a diminuir com o início da icterícia, embora a anorexia, o mal-estar e a fraqueza possam persistir ou aumentar de forma transitória. A icterícia dura várias semanas e é seguida por um período de convalescença. O pico de transmissão ocorre durante as duas semanas antes do início da icterícia ou da elevação dos níveis das enzimas hepáticas, quando a concentração de vírus nas fezes é maior. Quando a icterícia aparece, a concentração vírica nas fezes diminui e a maioria dos doentes não é infecciosa após uma semana.

A insuficiência hepática fulminante desenvolve-se em menos de 1% dos doentes com hepatite A, sendo fatores de risco a idade > 50 anos e a doença hepática subjacente (particularmente infeção crónica por vírus da hepatite C).

HEPATITE E

a) Epidemiologia

A hepatite E é uma doença do fígado causada por vírus da hepatite E (VHE). O vírus tem, pelo menos, quatro genótipos diferentes (1, 2, 3 e 4). Os genótipos 1 e 2 foram encontrados, apenas, em humanos. Os genótipos 3 e 4 circulam em vários animais (incluindo porcos, javalis e veados) sem causar doença e, ocasionalmente, infetam humanos.

Embora o número de casos notificados em Portugal seja diminuto, é uma situação que merece atenção, pois para além das infeções decorrentes a deslocações a países endémicos (Médio Oriente, Índia e Sudeste Asiático), desde o final da década de 90 que começaram a ser registados casos autóctones de hepatite E, em países industrializados da América do Norte e da Europa. Hoje sabe-se que os casos autóctones de hepatite E, dos países industrializados, ocorrem na sequência do consumo de carne de porco malcozinhada ou crua, a principal via de transmissão.

Em Portugal, num estudo que envolveu 114 profissionais, com exposição ocupacional a suínos, 30,7% apresentam anticorpos para VHE, contra 19,9% da população em geral (grupo controlo), demonstrando que a infeção por VHE foi mais frequente nesses profissionais. O vírus é eliminado com as fezes e invade o hospedeiro através do intestino, transmitido, principalmente, pela via hídrica. A infeção por hepatite E é identificada em todo o mundo, com dois padrões diferentes, conforme a área geográfica onde a hepatite E é identificada:

- Áreas pobres, sem recursos económicos, com contaminação frequente por via hídrica.
- Áreas desenvolvidas, com abastecimento de água potável.

A doença é comum em países de condição socioeconómica baixa e média, com acesso limitado a serviços essenciais de água, saneamento, higiene e saúde. Nessas áreas, a doença, que se transmite em surtos, em geral associados a contaminação hídrica (causados, principalmente, por infeção por vírus genótipo 1 e, muito menos, pelo vírus genótipo 2). Os surtos seguem, em geral, períodos de contaminação fecal dos suprimentos de água potável e podem afetar várias centenas a milhares de pessoas.

Em áreas com melhor saneamento e abastecimento de água, a hepatite E é infrequente, com casos esporádicos, que ocorrem, em geral, por ingestão de

carne insuficientemente cozinhada (a maioria destes casos é causada por vírus genótipo 3, podendo, também, envolver o genótipo 4) e não estão relacionados com contaminação de água ou de alimentos.

Evidência serológica de infecção anterior com VHE foi identificada na maioria das áreas, com maiores taxas de seroprevalência (proporção de pessoas com anticorpos para VHE) na Ásia e na África. No entanto, a presença desses anticorpos não implica a presença ou aumento do risco de infecção.

VHE é transmitido, principalmente, por via fecal-oral, devido à contaminação fecal da água potável. Esta via é responsável por uma proporção elevada de casos clínicos, causada por este agente. Os fatores de risco, para hepatite E, estão relacionados com a falta de saneamento, permitindo que o vírus excretado nas fezes contamine os abastecimentos de água potável. Outras vias de transmissão foram identificadas, mas parecem ser responsáveis por um número muito menor de casos clínicos. Essas vias de transmissão incluem:

- Ingestão de carne malcozinhada ou de produtos de carne derivados de animais infetados (por exemplo, fígado de porco).
- Transfusão de derivados de sangue contaminados.
- Transmissão materno-fetal.

b) Clínica

O período de incubação, após a exposição a VHE, é de 2-10 semanas, com média de 5-6 semanas. Os infetados excretam o vírus desde alguns dias antes do início dos sintomas até 3-4 semanas, após o início da infecção. Em áreas de endemicidade alta, a infecção sintomática é mais comum em adultos jovens, com idade de 15-40 anos. Nessas áreas, a infecção ocorre em crianças, em geral assintomáticas ou com doença leve, sem icterícia, pelo que não é diagnosticada.

Os sinais e sintomas típicos de hepatite incluem:

- Uma fase inicial de febre moderada, anorexia, náuseas e vômitos, com duração de alguns dias, por vezes acompanhada por dor abdominal, prurido (sem lesões cutâneas), exantema ou artralgias.
- Icterícia, com urina escura e fezes claras.
- Hepatomegalia.

Em geral, a infecção é autolimitada e resolve dentro de 2-6 semanas. Em casos raros, a hepatite E aguda pode ser grave e resultar em hepatite fulminante (insuficiência hepática aguda). A hepatite fulminante ocorre mais vezes em

mulheres grávidas. As mulheres grávidas, com hepatite E, particularmente aquelas no segundo ou terceiro trimestre, correm maior risco de insuficiência hepática aguda, perda fetal e mortalidade. Calcula-se que 20-25% das mulheres grávidas pode morrer se contraírem a hepatite E, no terceiro trimestre.

Casos de infecção crónica por hepatite E têm sido relatados em indivíduos com défices da imunidade, como os transplantados de órgão sólido, doentes hematológicos e infetados por VIH, com infecção pelos genótipos 3 ou 4.

Referências Bibliográficas

- Programa Nacional para as Hepatites Virais | 2017 (DGS)
- WHO | Hepatitis A and E World Health Organization
- Up To Date – Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries, Aggarwal, Rakesh; Goel, Amit, *Current Opinion in Infectious Diseases*: October 2015 Volume 28 Issue 5 p 488-96

HEPATITE B - TRATAMENTO E IMUNIZAÇÃO

**CRISTINA
VALENTE**

Estima-se que cerca de 250 milhões de pessoas estejam infectadas por vírus da hepatite B (VHB), em todo o mundo. A migração das populações e as políticas de vacinação são algumas das razões, que explicam as prevalências elevadas, em algumas áreas do globo. O número de mortes, por cirrose e/ou carcinoma hepatocelular, aumentou 33%, de 1990 para 2013.

A. Tratamento

Os objetivos do tratamento são manter a supressão vírica (indetetabilidade do ADN-VHB), reduzir a inflamação hepática, reverter a fibrose e prevenir a cirrose, a falência hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC).

De acordo com as mais recentes recomendações terapêuticas, têm indicação para tratamento todos os indivíduos que apresentam:

1. Hepatite crónica AgHBe^{+/-}, definida por ADN-VHB > 2.000 UI/mL, ALT maior que o limite superior do normal (LSN) e/ou marcada necroinflamação e fibrose moderada.
2. Cirrose compensada ou descompensada, independentemente dos níveis de ADN-VHB e da ALT.
3. ADN-VHB > 20.000 UI/mL e ALT duas vezes o LSN, independentemente do grau de fibrose.
4. Infecção crónica AgHBe⁺, se idade > 30 anos, independentemente da severidade da doença hepática.
5. Infecção crónica AgHBe^{+/-}, se história familiar de CHC e manifestações extrahepáticas.

Não está indicado o tratamento em indivíduos com:

1. Infecção crónica AgHBe⁺, com idade < 30 anos, caso não tenham nenhum dos critérios acima mencionados. A monitorização deve incluir ALT de 3/3 meses, ADN-VHB de 6-12 meses e avaliação da fibrose anual.
2. Infecção crónica AgHBe⁻, com ADN-VHB < 2.000 UI/mL e que não preencham os critérios acima referidos. A avaliação deve incluir ALT e ADN-VHB cada 6-12 meses e avaliação da fibrose cada 2/3 anos. Se a quantificação do AgHBs (qAgHBs) estiver disponível, a atitude será:
a) Se qAgHBs < 1.000 UI/mL, ALT anual, ADN-VHB e elastografia

hepática cada 3 anos; b) Se qAgHBs > 1.000 UI/mL, ALT de 6/6 meses e ADN-VHB e elastografia cada 2 anos.

Os fármacos aprovados, para tratamento da hepatite B, são o entecavir (ETV), o tenofovir (TDF) e o tenofovir alafenamida (TAF), não estando mais recomendados a lamivudina ou o adefovir. Sempre que idade > 60 anos, doença óssea ou renal (eTF < 60 mL/min, albuminúria, hipofostatemia ou hemodiálise) o TAF deve ser a opção. O ETV e o TDF necessitam de ajuste de dose em caso de eTFG < 50 mL/min. Muito raramente ocorrem resistências com estes antivíricos, nucleos(t)ídeos muito potentes e com barreira genética elevada, no entanto em caso de resistência, a atitude deverá ser:

1. Se resistência ao ETV, substituir por TDF ou TAF.
2. Se resistência ao TDF ou TAF, substituir por ETV (0,5 mg) em caso de se tratar de um indivíduo que nunca foi tratado com lamivudina, ou acrescentar, ETV (1 mg), em caso de resistência à lamivudina.
3. No caso de resistência a ETV e TDF/TAF, deve-se instituir terapêutica combinada com ETV + TDF.

Em relação à terapêutica da hepatite B na gravidez, verificaram-se algumas alterações nas últimas recomendações. Todas as grávidas devem ser testadas para AgHBs no 1º trimestre. Na grávida com hepatite crônica e fibrose avançada ou cirrose, o TDF está recomendado. Caso a mulher engravide, sob terapêutica com TDF, deve continuar e no caso do ETV, este deve ser substituído por TDF. Em todas as grávidas com valores de ADN-VHB > 200.000 UI/ml ou qAgHBs > 4 log₁₀ UI/ml, deve-se instituir a profilaxia da transmissão vertical com TDF da 24ª à 28ª semana de gestação e continuar até, pelo menos, à 12ª semana após o parto, com vigilância apertada. Não há indicação para cesariana e a presença do AgHBs e do tratamento com TDF não contraindicam o aleitamento materno.

Em casos de doentes sob imunossupressão, com AgHBs positivo, está indicado profilaxia, se risco de reativação elevado (> 10%) ou moderado (1-10%) e iniciar, o mais rapidamente possível, de preferência antes (1-2 semanas) da quimioterapia ou da terapêutica imunossupressora. Os AgHBs-/AcHBc+ têm risco variável de acordo com perfil do doente, doença subjacente e tipo ou duração da imunossupressão. Estes devem ser testados para ADN-VHB, estando indicada a profilaxia se elevado risco de reativação, nomeadamente com uso de anti-CD20 (por exemplo, rituximab), derivados das antraciclinas (por exemplo, doxorrubicina) ou corticóides, em doses altas. No caso de indivíduos AgHBs+, estes devem continuar a profilaxia até 12 meses após o final (com a generalidade dos agentes biológicos/imunossupressores), 18 meses (no caso do rituximab) e 24 meses

(no caso de transplante de células hematopoiéticas). No caso de AgHBs–/AcHBc+, a profilaxia deve ser instituída durante 18 meses sob rituximab, com monitorização até 12 meses, após término da profilaxia.

Os doentes devem ser vigiados com regularidade e de forma mais apertada, enquanto viremia detetável e depois, de 6-6 meses, após indetetabilidade do ADN-VHB. No caso de doente cirrótico, a terapêutica nunca deve ser suspensa e o rastreio do CHC deve fazer parte da vigilância.

A suspensão da terapêutica é consensual, em indivíduos não cirróticos, após perda do AgHBs e com terapêutica de consolidação, durante mais 6-12 meses. No caso de indivíduos em que não ocorra perda do AgHBs, apenas há concordância entre normas europeias e americanas no caso do AgHBe+, com ADN-VHB indetetável, após seroconversão para AcHBe e com terapêutica de consolidação durante 6-12 meses.

B. Imunização

Com a introdução das vacinas recombinantes, na Europa, assistiu-se, em uma década, à redução de 6,7 casos/100.000 habitantes, em 1995, para 1,5 casos/100.000 habitantes, em 2005. As vacinas monovalentes garantem eficácia de 94-98% (AcHBs > 10-100 UI/L), podendo a resposta estar comprometida nalgumas populações, tais como transplantados, insuficientes renais, infetados por VIH ou com neoplasias hematológicas. Mais de 90% das crianças e adultos com < 40 anos adquirem título protetor de AcHBs, após três doses de vacina. O esquema *standard* é de três doses aos 0, 1 e 6 meses, embora possa haver alguma flexibilidade na administração, desde que mantidos os seguintes intervalos: a) Pelo menos quatro semanas entre a 1ª e 2ª dose, oito semanas entre a 2ª e 3ª dose e 16 semanas entre a 1ª e 3ª dose. A vacinação está recomendada a todos os indivíduos com idade inferior a 18 anos e a todos aqueles com mais de 19 anos, que queiram estar protegidos, a indivíduos em risco elevado de exposição sexual [por exemplo, parceiros de AgHBs+, indivíduos com infeções sexualmente transmissíveis (ISTs), homens que fazem sexo com homens (HSH)], a indivíduos em risco de infeção por exposição percutânea ou mucosa a sangue e/ou fluídos infetados (por exemplo, profissionais de saúde) ou a viajantes, portadores de doenças crónicas (por exemplo, infeção por VIH e doentes renais crónicos). Em grupos com resposta pior, a dose dupla (40 µg), parece conseguir resgatar 50-74% dos não respondedores, ao esquema inicial. A revacinação não é necessária, exceto em determinados grupos populacionais, tais como infetados por VIH ou naqueles com doença renal crónica, em que, idealmente, deveriam ser revacinados, caso o controlo anual revele títulos de AcHBs < 10 UI/L.

Referências Bibliográficas

- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk R, Krause G, Ott J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386:1546-1555
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017, 67:370-98
- Lok A, McMahon B, Brown R, Wong J, Ahmed A, Farah W, *et al*. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016; 63:284-306

HEPATITE C - TRATAMENTO

RUI

SARMENTO E CASTRO

INTRODUÇÃO

Após exposição ao vírus da hepatite C (VHC), 70-85% dos doentes ficam infetados cronicamente (ARN-VHC positivo ≥ 6 meses após o primeiro contacto e anti-VHC presente).

Em consequência da infeção crónica, uma parte dos infetados evoluirão para cirrose, doença hepática terminal ou carcinoma hepatocelular (CHC), com graves repercussões individuais e sociais.

A cirrose pode ser avaliada através de biopsia hepática ou por métodos não invasivos, como a elastografia transitória (Fibroscan), o APRI, o FIB-4, o Fibroteste e outros. Para estadiar a fibrose, estão disponíveis várias classificações. O *score* de METAVIR (F0 – sem fibrose, até F4 – cirrose) é o mais usado, globalmente. A cirrose pode, ainda, classificar-se como compensada (com ou sem varizes esofágicas) e descompensada (com hemorragia varicosa, ascite, encefalopatia ou icterícia). A avaliação da gravidade da cirrose e da necessidade de transplante podem ser realizadas, informaticamente, pelo uso das classificações de Child-Pugh ou de MELD, respetivamente.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

O objetivo primordial do tratamento é a erradicação de VHC, para prevenir eventuais complicações diretas da doença hepática - necroinflamação, fibrose avançada ou cirrose ou, ainda, CHC - ou complicações de patologia extra-hepática associadas a VHC.

A erradicação é alcançada pela obtenção, após tratamento, de resposta vírica sustentada (RVS) – ARN-VHC negativo às 12 (RVS12) ou 24 semanas (RVS24), após o final do tratamento.

Para alcançar estes objetivos podem-se combinar fármacos de classes diferentes, para atingir vários alvos terapêuticos e, assim, aumentar a eficácia e a resistência a eventuais mutações dos vírus.

Se, por razões financeiras, for necessário estabelecer prioridades no tratamento devem ser considerados os casos de doença mais avançada (F3 e F4), coinfectados, com indicação para transplante ou com manifestações extrahepáticas.

TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÓNICA

Avanços importantes registaram-se, desde 2011, na terapêutica da hepatite C. Até esse ano dispunha-se do interferão peguilado IFNPeg e da rivabirina (RBV) e obtinham-se resultados moderados (RVS de 50-60% em monoinfectados e de cerca de 35% em coinfectados), com efeitos adversos e toxicidade muito significativos. As recentes recomendações europeias deixaram de incluir o uso de IFNPeg e RBV, como terapêutica da infeção por VHC, sendo utilizados, apenas, em doentes de tratamento mais complexo ou com potencial recidiva.

Para o tratamento de VHC usam-se fármacos orais denominados antivíricos de ação direta (AADs), porque vão inibir alvos concretos do genoma do vírus - inibidores da protéase (IPs) que atuam sobre a região NS3/NS4; inibidores do complexo de replicação que atuam sobre a região NS5A; inibidores da polimerase que atuam sobre a região NS5B. Para se distinguirem as diferentes classes de fármacos deve-se saber que os IPs têm terminação em *previr*, os inibidores da NS5A terminam em *asvir* e os inibidores da polimerase finalizam como *buvir*. As características destas classes diferem quanto à eficácia, à toxicidade, à suscetibilidade a mutações, às interações entre fármacos e à sua atividade sobre diferentes genótipos de VHC (1 a 8).

Estão disponíveis, no nosso País, desde 2014, o sofosbuvir (inibidor da polimerase, pangénotípico, elevada eficácia e alta barreira genética), o simeprevir (IP, com boa eficácia para doentes com genótipos 1 e 4) e o daclatasvir (inibidor da NS5A, pangénotípico, com alta/moderada barreira genética). Os dois últimos foram substituídos por outros fármacos. Em 2015, foram licenciados o dasabuvir e combinações de sofosbuvir com ledipasvir e de paritaprevir/ritonavir com ombitasvir (com boa atividade para genótipos 1 e 4).

Em 2017/2018, passaram a estar disponíveis outras combinações duplas ou triplas de novos fármacos para tratamento de infetados por VHC:

a) Grazoprevir (GZR)/elbasvir (EBR)

Esta coformulação é constituída por um inibidor da protéase (GZR) e um inibidor do complexo de replicação (EBR) e tem indicação para tratamento de infetados por genótipos 1 e 4 de VHC e de coinfectados VHC/VIH. Sublinha-

se, ainda, a sua utilidade no tratamento de doentes com doença renal avançada. O tratamento tem a duração de 12 semanas com uma toma de um comprimido por dia (ver exceção abaixo). Estudos realizados em doentes *naïve* (C-Edge TN) ou experimentados (C-Edge TE) revelaram taxas elevadas de RVS (95%) com tratamentos de 12 semanas. Os efeitos adversos foram pouco relevantes. Em doentes com genótipo 1a e com carga vírica elevada deve-se considerar uso de regime de 16 semanas com ribavirina (RBV) (há alguma controvérsia). No ensaio clínico C-Edge Co. Infection, que recrutou mais de 200 doentes com infecção VIH, a taxa global de RVS foi de 96% e o estudo C-Surfer, envolvendo doentes renais, permitiu alcançar 94% de doentes curados.

b) Sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL)

O SOF é um inibidor da polimerase de barreira genética elevada e com boa eficácia e o VEL é um novo inibidor do complexo de replicação de VHC. Esta combinação é pangenotípica e, por isso, tem indicação para tratamento de doentes com qualquer um dos genótipos de VHC, com cirrose compensada ou descompensada (neste caso, em associação com RBV). O tratamento tem a duração de 12 semanas, com um comprimido por dia.

Os ensaios clínicos (Astral 1 a 5) de SOF/VEL revelaram taxas de resposta muito elevadas, nos doentes com genótipos 1, 2, 4-6. No genótipo 3 (Astral 3) as taxas de RVS variaram de acordo com as características dos doentes (98% doentes *naïve* não experimentados e 89% em cirróticos experimentados). O Astral 4 (cirrose descompensada) demonstrou a utilidade de acrescentar RBV, ao regime habitual. Em coinfectados (VHC/VIH) (Astral 5) a taxa de RVS foi de 95%.

c) Glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB)

Glegaprevir é um potente inibidor da protease e PIB é um novo inibidor do complexo de replicação, com toma única de três comprimidos/dia. A duração do tratamento depende das características de base do doente. Assim, os doentes não cirróticos podem ser tratados por, apenas, oito semanas e os cirróticos devem cumprir 12 semanas. Naqueles com genótipo 3, experimentados, com recidiva ou falência terapêutica, o tratamento deve ter a duração de 16 semanas.

GLE/PIB pode ser usado em doentes renais e hepáticos (exceto Child B ou C), idosos e transplantados com monitorização cuidadosa.

A combinação tripla de um inibidor da protease voxilaprevir (VOX), com SOF/VEL revelou-se importante no retratamento e no tratamento de doentes

portadores de vírus com genótipos atípicos resistentes aos tratamentos convencionais.

Os ensaios clínicos Polaris 1 e 4 avaliaram o retratamento de doentes com falência anterior com inibidores de NS5A (polaris 1) ou com falência a não inibidores de NS5A (SOF, inibidores da protéase, Polaris 4), tendo-se revelado superior aos comparadores (placebo – P1 ou Eplclusa – P4).

Os ensaios Polaris 2 e 3 compararam tratamentos de oito semanas de SOF/VEL/VOX com 12 semanas de SOF/VEL e não revelaram superioridade em relação ao seu competidor. Esta combinação de três AADs constitui uma opção importante para retratamento de doentes com falência a regimes prévios.

Recomendações da EASL (2020)

As novas recomendações deram ênfase à eficácia (>95%) e segurança das combinações pangenotípicas e também à necessidade de tratar com urgência populações com difícil acesso aos tratamentos (ex. homens que têm sexo com homens, utilizadores de drogas, desalojados e imigrantes).

Estas recomendações defendem duas modalidades de tratamento, isto é simplificação ou regime convencional

A simplificação propõe que, nos casos em que o genótipo não está disponível ou atrasa o acesso, o tratamento pode iniciar-se sem avaliação do genótipo. Esta metodologia pressupõe a avaliação da replicação de VHC e da fibrose e a informação do doente sobre se já foi tratado e da medicação que faz. A simplificação considera, apenas, para tratamento as combinações pangenotípicas (GLE/PIB, SOF/VEL, SOF/VEL/VOX) e não exige o conhecimento da resposta vírica sustentada (RVS).

A tabela de tratamentos do regime convencional conta, apenas, com os fármacos pangenotípicos e a combinação GZR/EBR. O tratamento que propõe tem em conta todos os fatores que podem, em certas circunstâncias, influenciar o regime terapêutico a ser utilizado.

A escolha de um determinado regime tem que ter em consideração vários fatores:

- Genótipo e subtipo - o esquema terapêutico tem de ter presente a eficácia do fármaco para o genótipo em questão (por exemplo, GZR/EBR para genótipo 1 ou 4).
- Estádio da fibrose - quanto mais grave, é necessária maior eficácia dos AADs e, por vezes, no cirrótico, maior tempo de tratamento e a adição

de RBV (os doentes cirróticos são mais difíceis de tratar). As recomendações de 2018, da *European Association for the Study of the Liver* (EASL), põem em questão a associação com RBV ou o prolongamento da terapêutica.

- Falência de tratamento anterior estes doentes obtêm, em geral, taxas piores de resposta.
- Presença de comorbilidades, que possam influenciar a escolha do regime terapêutico, devido a eventuais problemas de toxicidade ou de interações farmacológicas.
- Em doentes com coinfeção por VIH, a interação dos antirretrovíricos (ARVs) com os AADs é muito frequente, pelo que é necessário adaptar o regime da terapêutica antirretrovírica (TARV).

Analisando os resultados de dezenas de ensaios clínicos e, também, de dados da “vida real” pode-se concluir que os doentes sem tratamento prévio (*naïve*), com fibrose leve a moderada, com carga vírica relativamente baixa (possíveis candidatos a tratamento de oito semanas) são os mais fáceis de tratar. Pelo contrário, os doentes que não responderam a tratamentos prévios, com cirrose e, sobretudo, se esta está descompensada, são mais difíceis de tratar. Os infetados por VHC com genótipo 3 têm-se revelado, surpreendentemente, como um grupo com piores resultados.

Pelo contrário, os coinfetados VHC-VIH, antes com taxas baixas de resposta baixas (35-40%, globalmente) com INFPeg e RBV, têm alcançado, em ensaios clínicos e na clínica hospitalar, resultados idênticos aos conseguidos em monoinfetados, com os mesmos regimes e a mesma duração de tratamento. Neste grupo deve ser dada particular atenção às interações farmacológicas. Tendo em conta estes resultados os coinfetados deixaram de ser considerados um grupo difícil de tratar.

Referências Bibliográficas

- EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2020
- EACS treatment guidelines 10.0
- Treatment of HCV in persons with HIV Coinfection, Hepatitis C online

INFEÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

CÂNDIDA FERNANDES

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) são causas de morbidade e mortalidade importantes, com particular repercussão na saúde materno-infantil. Podem ser causadas por bactérias, vírus, ectoparasitas, protozoários ou fungos.

Das ISTs, que cursam com ulceração genital, o herpes é o mais frequente. O herpes genital é uma doença crônica, recorrente e provocada por vírus herpes simples (VHS), manifestando-se pelo aparecimento de pequenas manchas vermelhas na área genitoanal e sobre as quais surgem pequenas vesículas que rompem, originando úlceras que se cobrem de crostas, acompanhadas de sensação de queimadura, ardência ou picada. Uma a duas semanas depois desaparecem, espontaneamente, sem deixarem cicatriz. Evolui por surtos, sendo o intervalo entre eles variável. Transmite-se por contacto sexual com as lesões presentes na pele e/ou mucosas. No entanto, VHS pode ser transmitido mesmo quando as lesões não estão presentes.

A sífilis é causada por *Treponema pallidum*. Clinicamente, divide-se em quatro fases – primária, secundária, latente e tardia. A transmissão pode ocorrer durante as duas primeiras fases, que duram, geralmente, 1-2 anos (sífilis recente ou precoce). Nas fases tardias (> 2 anos de duração), a sífilis embora não seja contagiosa, pode causar problemas de saúde graves, com envolvimento do coração ou do sistema nervoso central.

- Sífilis primária - o acidente primário é uma úlcera não dolorosa que pode surgir de 10 dias a três meses após o contacto e que cicatriza em semanas, mesmo sem tratamento.
- Sífilis secundária - 3-6 semanas depois da úlcera surgem lesões cutâneas, quase sempre palmoplantares, febre, fadiga, queda de cabelo, rouquidão e adenomegalias generalizadas.
- Sífilis latente - esta fase é assintomática e não contagiosa.
- Sífilis tardia - cerca de 1/3 dos indivíduos com sífilis secundária, não tratada, podem desenvolver complicações – cardiovasculares, neurológicas ou oculares, por exemplo.

As ISTs, que cursam com uretrite/cervicite são, na maioria dos casos, causadas por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*. A gonorreia, causada por *N. gonorrhoeae*, é responsável, no homem, por uretrite – corrimento uretral purulento e sensação de dor ou ardor ao urinar – e na

mulher pode ser assintomática ou com cervicite – corrimento vaginal mucopurulento e dor ou ardor ao urinar. De igual modo, pode ser uma causa de proctite e faringite, em ambos os sexos. A infecção genital por *C. trachomatis* tem maior prevalência nos adolescentes e em adultos jovens. No homem, pode ser assintomática ou surgir uretrite ligeira – corrimento mucoso pouco abundante, sensação de ardor ao urinar – e na mulher é, na maioria dos casos, assintomática ou com queixas inespecíficas – ardor ou corrimento vaginal, dor ou ardor ao urinar. Sendo a infecção, na grande maioria das mulheres, assintomática, há maior risco de complicações da doença inflamatória pélvica, com infertilidade e gravidez ectópica.

Vírus do papiloma humano (VPH) tem capacidade de infetar a pele e algumas mucosas, podendo originar lesões, designadas de verrugas. Quando se localizam nos órgãos genitais, são designadas de *condilomas acuminados* ou verrugas anogenitais. Atualmente, a infecção por VPH é a IST mais frequente. Calcula-se que 10-20% da população, sexualmente ativa, possa ser portadora de VPH mas, apenas, 1% revelando-se com condilomas.

A maioria das infecções por VPH é transitória, conhecendo-se mais de 100 subtipos diferentes do vírus. Cada subtipo localiza-se numa área diferente do organismo, podendo provocar lesões - nas mãos, nos pés e nos genitais. O diagnóstico desta infecção tem especial importância na mulher, devido à possibilidade de associação de VPH a doença maligna do colo do útero, estando, também, associada ao cancro anal em ambos os sexos. Por regra, é impossível saber quando a infecção por VPH começou, dado que, muitas vezes, ela é transitória. Apenas um pequeno número de mulheres, com infecção por VPH, está em risco de ter alterações na citologia do colo (Papanicolau) ou de vir a desenvolver cancro do colo do útero. O tratamento das verrugas baseia-se na destruição das lesões.

O *condiloma acuminado* manifesta-se por pequenas formações em crista de galo, que crescem e confluem, originando pequenas “amoras” ou massas de maiores dimensões, com aspeto de couve-flor, localizando-se na área genital ou perianal, em ambos os sexos. Mesmo com o tratamento adequado, as lesões podem recidivar, o que sucede em 60-80% dos casos. Os condilomas podem regredir, espontaneamente, e reaparecem, meses ou anos mais tarde, mesmo sem haver novo contágio. Estão disponíveis vacinas para VPH, recomendadas a raparigas e rapazes dos 9-26 anos, aprovadas para a prevenção do cancro do colo do útero, cancro anal e *condilomas acuminados* (embora no Plano Nacional de Vacinação só estejam contempladas as raparigas).

Referências Bibliográficas

- <https://www.iusti.org> (European STD Guidelines)

- Fitzpatrick's Dermatology, 9 edition. Sewon Kang, Masayuki Amagai, Anna L. Bruckner, Alexander H. Enk, David J. Margolis, Amy J. McMichael, Jeffrey S. Orringer. Part 26: Sexually Transmitted Diseases
- Dermatologia. Fichero Clínico 4.^a edição. Infecções de Transmissão Sexual. F. Guerra Rodrigo, Paulo Filipe. Edição: Fundação Calouste Gulbenkian, junho de 2010

VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO E DOENÇAS ASSOCIADAS

**JOÃO
BORGES DA COSTA**

Vírus do papiloma humano (VPH) tem cadeia dupla de ADN e infeta várias espécies de vertebrados. A transmissão pode ocorrer através do contacto de pele com pele, sexual, autoinoculação e perinatal e VPH pode ser classificado de acordo com o tropismo celular, como os que atingem a pele ou as mucosas, ou pelo seu potencial oncogénico, como os de risco oncogénico baixo ou os de risco alto.

VPH causa, com maior frequência, tumores benignos, como as verrugas víricas, mais frequentes nas áreas acrais e em crianças. Estas são, na maioria dos casos, autolimitadas, com resolução em 1-2 anos. No entanto, são, muitas vezes, causa de dor ou diminuição da autoestima dos doentes.

Nos adultos, é responsável pela infeção sexualmente transmissível (IST) com maior prevalência, os condilomas genitais, que atingem 1% dos adultos sexualmente ativos e que podem ser causa de morbilidade significativa. Os subtipos de VPH, mais associados aos condilomas, são o 6 e o 11, mas podem ocorrer também, infeções por outros subtipos, inclusive com alguns de alto risco oncogénico, como o 16.

A maioria destas infeções ocorre em adolescentes e adultos jovens e o preservativo, por não cobrir toda a área anatómica, onde ocorre a transmissão, não tem 100% de eficácia na prevenção. O diagnóstico é clínico, podendo estabelecer-se diagnóstico diferencial com lesões benignas, como angiofibromas e outras infeções víricas, como o molusco contagioso.

Os tumores malignos mais relevantes, associados a VPH, são os que atingem a área anogenital, salientando-se o carcinoma do colo do útero. Este carcinoma, apesar da redução da sua incidência na Europa Ocidental, continua a ser uma das principais causas de morte, por cancro, nos países em vias de desenvolvimento, sobretudo na África subsariana.

VPHs com maior potencial oncogénico têm sido, também, identificados como os responsáveis pelo aumento do carcinoma anal, sobretudo em homens que têm sexo com homens (HSH) e com coinfeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), ou da orofaringe. Nesta última localização, sobretudo em

doentes mais jovens, VPH é mais relevante do que os fatores de risco tradicionais, como o tabaco e o álcool.

No entanto, estão disponíveis vacinas que permitem prevenir 90% dos carcinomas cervicais, 80-85% dos cânceros da vagina, 90-95% dos cânceros do ânus e 90% das verrugas genitais.

O principal objetivo é mostrar as diferentes manifestações da infecção por VPH na prática clínica, com especial enfoque no diagnóstico, diagnóstico diferencial, prevenção e opções terapêuticas.

Referências Bibliográficas

- Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3): e263-70.
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1-137.
- de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV vaccine: updates and highlights. *Acta Cytol* 2019;63(2):159-68.

GRIPE

HELENA
REBELO DE ANDRADE

Para perceber a gripe tem que se conhecer melhor a complexidade do seu agente etiológico - os vírus influenza - há que identificar os aspetos víricos, que são determinantes para a ocorrência das epidemias anuais de gripe, para a transmissão zoonótica e para o desencadear de uma pandemia e, ainda, os principais desafios da terapêutica antivírica, assim como as bases da resistência aos antivíricos específicos para a gripe.

Estima-se que a gripe sazonal afete, anualmente, 1-15% da população mundial, com mortalidade associada de 0,25 a 0,5 milhões de pessoas. Estas diferenças, no impacto das epidemias anuais de gripe, são consequência do tipo/subtipo de vírus influenza predominante em circulação, do nível de imunidade adquirida, contra a estirpe prevalente em cada época de inverno, do nível de cobertura vacinal da população, da virulência da estirpe vírica e da conjugação de alguns fatores ambientais, como sejam a temperatura e a humidade do ar.

Os registos históricos mostram que ocorreram 11 pandemias de gripe, nos últimos 500 anos, numa média de duas a três epidemias mundiais por século, e das quais se destacam as que surgiram no século XX, a gripe pneumónica em 1918, a gripe asiática em 1957 e a gripe de Hong Kong em 1968. Estas pandemias estiveram associadas a uma taxa de ataque de 25-30% da população, originando 2-7,4 milhões de mortes e custos económicos diretos, a nível mundial, superiores a 32 biliões de dólares. À luz destes dados históricos, é importante analisar a pandemia de 2009 nos seus aspetos epidemiológicos, impacto nos sistemas de saúde, dinâmica de transmissão e características víricas.

A vacinação continua a ser a pedra angular da prevenção da gripe, apesar da importância crescente que tem vindo a ser dada ao uso de antivíricos. Duas classes de medicamentos antivíricos específicos para a gripe estão licenciadas em Portugal: a) Inibidores da proteína M2, incluindo a amantadina e a rimantadina; b) inibidores da neuraminidase (NAIs), oseltamivir e zanamivir. Com a introdução, na prática clínica, destes antivíricos, surgiu uma preocupação crescente, relativa à emergência de resistências e da sua consequência para a saúde pública. Na verdade, o uso de inibidores da proteína M2, disponíveis há mais de 40 anos, está, atualmente, limitado, como resultado da frequência elevada de resistências observadas, não só na clínica,

mas, também, de forma espontânea na comunidade. A resistência aos NAIs, disponíveis desde 1999, tem sido observada numa baixa frequência, essencialmente para o oseltamivir e, muitas vezes, após o uso do antivírico. No entanto, em outubro de 2007, ocorreu uma situação excepcional, com a emergência, a nível mundial, de vírus A (H1N1) sazonal resistente ao oseltamivir, na ausência de pressão seletiva do medicamento.

Estes vírus resistentes persistiram e aumentaram a sua frequência, durante 2008/2009, representando 96% de vírus A (H1N1) sazonais que circularam em todo o mundo, durante esse inverno. A partir dessa altura, passou a ser dada maior importância à avaliação do perfil de suscetibilidade aos antivíricos, específicos para a gripe, e aos estudos da base molecular, que tentam explicar a emergência dessas resistências.

Referências Bibliográficas

- Manual sobre a Gripe. (2018) H. Rebelo-de-Andrade & F. Froes (Eds.), Lisboa, Portugal: LIDEL
- C. Paules, K. Subbarao. Influenza. *Lancet* 2017;390:697-708
- H Rebelo de Andrade. Orthomyxovirus. (2014) In: Barroso H, Melo Cristino J, Taveira N. *Microbiologia Médica*. Lidel – edições técnicas, 1º Edição, (ISBN:978-972-757-576-3), 2014, capítulo 45, pag.148-16

MALÁRIA

CÂNDIDA ABREU

A doença é referida na história da humanidade há mais de 4.000 anos e, provavelmente, nenhuma outra doença influenciou de forma tão marcante a população humana. Malária remete ao significado em italiano de “maus ares”, já referida na Grécia 400 anos AC, tendo sido responsável pelo declínio da população de muitas cidades-estado. Conhecidos eram já os sintomas da doença em escritos chineses de 2.700 AC, contudo e até hoje a doença não foi eliminada.

De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, ocorreram cerca de 228 milhões de casos de malária, de que resultaram 405.000 mortes, 94% das quais em países da África subsariana. Contudo, de 2010 a 2015, a incidência da doença diminuiu globalmente 21%, e a mortalidade diminuiu 29% em todos os grupos etários e mais, ainda, (35%) nas crianças abaixo dos cinco anos, em que a mortalidade é maior, correspondendo a 67% dos casos de morte em todo o mundo no ano de 2018.

A doença é causada por um parasita, do género *Plasmodium*, de que se conhecem cinco espécies a afetar o ser humano – *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e, mais recentemente, *P. knowlesi*. Mercê de vários fatores, a infeção por *P. falciparum* é a mais ameaçadora para a espécie humana. O parasita é transmitido ao ser humano pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, ao amanhecer e ao anoitecer. O ciclo de vida do parasita é complexo e desenvolve-se no ser humano (ciclo hepático e sanguíneo) e no mosquito.

Em termos clínicos, a malária é uma doença febril aguda que se comporta de forma diferente no indivíduo não imune, que não teve contacto prévio com o agente infeccioso e no indivíduo imune, que vive em zona de endemia de malária e que teve, ao longo da vida, vários contactos com o parasita, em que a infeção pode até ser assintomática. No não imune os sintomas surgem, habitualmente, aos 10-15 dias após a picada do mosquito infetado, caracterizando-se por febre, arrepios e cefaleias, o que pode ser confundido com muitas outras patologias. A estimulação do sistema imune é intensa e a produção de fator de necrose tumoral e citocinas acentuada. Se não tratada precocemente, a doença por *P. falciparum* (mais raramente por outras espécies) pode progredir para um quadro clínico grave com disfunção multiorgânica, com anemia grave, síndrome de *distress* respiratório do adulto

(ARDS), acidose metabólica ou malária cerebral, que pode conduzir à morte. Por tudo isto, nunca é de mais reforçar que é fundamental pensar em malária, perante uma síndrome febril com epidemiologia sugestiva, possibilitando, assim, o diagnóstico atempado e o tratamento eficaz. As pessoas, em maior risco de evoluírem para formas graves, da doença, são os lactentes e as crianças (com < 5 anos), grávidas e doentes infetados por VIH, migrantes não imunes, populações móveis e viajantes. Este último grupo de hospedeiros é aquele que, habitualmente, é observado em países não endémicos. As situações graves são diagnosticadas em cerca de 10% dos casos de malária e têm indicação para serem internadas em Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) e o suporte respiratório, renal, metabólico e hemodinâmico constitui desafio importante para o infeciologista/intensivista.

A terapêutica combinada, baseada em artemisininas (ACTs), é de eleição quer para os doentes imunes, quer para os não imunes. A associação a um fármaco “parceiro” é fundamental para evitar as resistências. A resistência aos antimaláricos foi identificada, pela primeira vez, em 1950-60 com a cloroquina e a sulfadoxina-pirimetamina. Mais recentemente, a resistência à artemisinina foi reconhecida na região do grande Mekong. Contudo, a doença é curável e, sobretudo, prevenível, o que permite almejar o seu controlo e até eliminação.

O controlo da doença tem sido dificultado pela emergência de resistência aos antimaláricos e aos insecticidas, pelos conflitos bélicos e pelos movimentos populacionais massivos, pela dificuldade na obtenção de fundos e pela incapacidade de manter, no longo-termo, as medidas de prevenção. O objetivo desse controlo da doença é reduzir a transmissão para um nível em que a malária já não seja um problema de saúde pública. A eliminação é definida como a interrupção de transmissão local de uma espécie específica de parasita da malária humana, numa área geográfica definida, resultante de atividades deliberadas, sendo necessário manter as medidas para prevenir o restabelecimento de transmissão. A erradicação é a redução permanente para zero da incidência da doença.

O controlo do vector é a forma mais importante de prevenir e reduzir a transmissão da malária de uma forma global - redes mosquiteira tratadas com insecticidas e, no interior das habitações, insecticidas residuais são medidas fundamentais.

Os antimaláricos são, também, um meio de prevenir a malária. Nos viajantes, a quimioprofilaxia que suprime os estádios sanguíneos da infeção por *Plasmodium* previne a doença. O fármaco a utilizar e as indicações da sua prescrição são aspetos fundamentais no aconselhamento ao viajante.

A necessidade de continuar a encolher o mapa de malária é indubitável e a meta é ambiciosa. O *WHO Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030* prevê redução de incidência de casos de malária e redução de mortalidade de, pelo menos, 90%, pelo ano de 2030. A vacina, ainda não disponível, pode, no entanto, dar uma ajuda no controlo da mais importante doença parasitária do mundo.

Referências Bibliográficas

- [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6) (Lancet, Ashley E)
- Delaigue S, Signolet I, Consigny PH, de Gentile L, D’Ortenzio E, Gautret P, *et al.* New guidelines for the prevention of imported malaria in France. *Med Mal Infect.* 2019 Aug 28. pii: S0399-077X(18)30760-1
- Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL; PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* 2016;72(6):635-49
- Chiodini, J., *Travel Medicine and Infectious Disease* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2017.11.009> atualização das guidelines UK -2017
- World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria – 3rd edition
- Public Health Agency of Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria, an Advisory Committee Statement (ACS) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)
- Morales R, Oliveira I, Cabanas L, Rodríguez N, Otero S, Agüero F, *et al.* Recomendaciones para la prevención de la malaria en viajeros 2018. Barcelona: SEMTSI; 2018

PREVENÇÃO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS DO VIAJANTE

JORGE

ATOUGUIA

Uma viagem seja ela de trabalho ou de lazer, de aventura ou de *relax*, radical ou cosmopolita, acarreta sempre (muitos) riscos e (poucos) problemas. Para minimizar esses riscos e erradicar os problemas é fundamental recorrer a uma consulta de viagem com antecedência suficiente, antes da partida. Essa consulta pode ser a diferença entre umas férias bem passadas e um pesadelo com cenário tropical.

VACINAS

Podem ser essenciais para quem visita países em vias de desenvolvimento, com clima diferente daquele em que o viajante vive e com condições higienossanitárias deficientes, servindo de proteção contra as seguintes doenças infecciosas provocadas por vírus e bactérias – febre amarela, meningite meningocócica, tétano, difteria, poliomielite, hepatites A e B, febre tifóide, cólera, raiva, gripe, encefalite japonesa e encefalite europeia por carraça.

Vacinas obrigatórias - a) vacina da febre amarela é obrigatória em vários países da África Ocidental, Central e Oriental, América Central e do Sul. Na Ásia, a doença não existe. A vacina deve ser administrada até 10 dias antes da partida e é vitalícia; b) vacina da meningite meningocócica é obrigatória para os visitantes de Meca. Esta vacina está, de igual modo, recomendada aos viajantes que se desloquem a alguns países africanos onde a doença tem surtos epidémicos sazonais, entre janeiro e maio. A vacina deve ser administrada até 10 dias antes da partida e é válida por dois anos. As recomendações em relação às restantes vacinas estão dependentes das imunizações anteriores e dos respetivos períodos de validade, do risco relativo nos locais de destino e das atividades que vão ser desenvolvidas pelo viajante.

PICADAS DE INSECTOS

A juntar à imunização atempada e anterior à partida, a proteção individual contra as picadas de insectos é, extremamente, importante não só no caso da malária, mas, também, na prevenção de outras doenças transmitidas por vectores, nomeadamente, dengue e outras arboviroses, filaríoses, encefalite japonesa, de entre outras.

As medidas de proteção incluem o uso de redes mosquiteiras (impregnadas com insecticida, de preferência) na cama, nas janelas e nas portas, insecticidas de ambiente, repelentes de insectos de aplicação tópica e uso de vestuário apropriado, que deixe poucas zonas do corpo expostas. Associando a imunização a estas medidas torna-se mais fácil evitar as doenças, que estes insectos transmitem:

- Mosquitos - malária, febre amarela, dengue e outras arboviroses e, ainda, filariose linfática.
- Moscas - tripanossomose humana africana (doença do sono), leishmaniose, bartonelose, oncocercose e loíase.
- Pulgas - peste e riquetsioses.
- Carraças - riquetsioses, borrelioses, arboviroses, febre Q, tularemia e babesiose.

Profilaxia da malária - viajante que se desloca para áreas endémicas de malária, uma doença potencialmente fatal, sobretudo na primeira infeção, obriga a que o médico forneça uma informação cuidada durante a consulta, e pode ter indicação para fazer profilaxia medicamentosa (mefloquina, doxiciclina ou atovaquona + proguanil) ou para transportar, permanentemente, tratamento de reserva, de preferência, com uma combinação de antimaláricos contendo artemisinina.

DOENÇAS INFECCIOSAS TRANSMITIDAS PELA ÁGUA E POR ALIMENTOS

Estas doenças infecciosas são contraídas através da ingestão de alimentos, contendo microrganismos patogénicos. As zonas do mundo que disponham de saneamento básico deficiente são aquelas onde o risco é mais elevado. As canalizações da água podem ser contaminadas com material fecal, por problemas da infraestrutura das redes de água e de esgotos.

Nesta transmissão podem estar, de igual modo, envolvidos agentes infecciosos transportados de material fecal do ambiente para os alimentos, através das mãos ou de insectos alados. Também, estão incluídos nos riscos de doenças,

a partir de alimentos contaminados, os agentes infecciosos, que se encontram em determinados suportes orgânicos (plantas) ou hospedeiros intermediários (bovinos e suínos, por exemplo) e que infetam o homem, acidentalmente, quando este os inclui na sua alimentação. As principais doenças que podem afetar o viajante através de água e alimentos contaminados são:

- Por bactérias e vírus - diarreia do viajante, salmoneloses, shigelloses, hepatites A e E, poliomielite, cólera, brucelose e tuberculose.
- Por protozoários - amebíase, giardíase, toxoplasmose, isosporiose e criptosporidiose.
- Por helmintas - ascaríase, enterobíase, teníases, cisticercose, hidatidose, toxocaríase, triquinose, dracunculíase, fasciolíase, paragonimíase, clonorquíase, angiostrongiloidíase, de entre outras.
- A prevenção destas doenças inclui as imunizações contra hepatite A, rotavírus, febre tifóide e poliomielite e, ainda, a adoção de regras de consumo de água e na escolha e confeção de alimentos.

Hábitos alimentares - a diarreia é o problema de saúde que mais afeta aqueles que viajam e isso deve-se à ingestão de água e/ou alimentos, que podem conter vírus ou bactérias, ou somente devido à mudança dos hábitos alimentares. Assim, é importante seguir alguns procedimentos:

- Beber apenas água fervida ou engarrafada industrialmente.
- Consumir alimentos devidamente cozinhados e, imediatamente, após a sua confeção (as refeições enlatadas são uma boa opção também).
- Evitar alimentos crus ou, previamente, confeccionados.
- Evitar os gelados artesanais.
- Evitar o leite, o iogurte e o queijo que não sejam pasteurizados ou fervidos.

INFEÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ISTs)

O risco de o viajante contrair uma IST pode ser elevado, em função das suas atitudes e comportamentos, mesmo com as numerosas campanhas de informação existentes. Os riscos são altos e a proteção através do uso de preservativo é, sempre, essencial.

Referências Bibliográficas

- Travel medicine: What's involved? When to refer? (2014) Brian Aw, Suni Boraston, David Botten, Darin Cherniwchan, Hyder Fazal, Timothy Kelton, Michael Libman, Colin Saldanha, Philip Scappatura and Brian Stowe, Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien, Vol 60: december • décembre 2014
- What do Portuguese Travellers Know About Malaria? Pre-Travel Medicine Appointment Evaluation (2018). Joana Cepeda, Paula

Milheiro-Oliveira, Cândida Abreu. *Acta Médica Portuguesa*, Vol 31, No 12: 714-723 (artigo em português)

- Prevention and treatment of travellers' diarrhea Charles D. Ericsson (2017) *Journal of Travel Medicine*, Volume 24, Issue suppl_1, April 2017, Page S1

IMUNIZAÇÕES

JOSÉ SARAIVA DA CUNHA

Todos conhecem o velho aforismo em que se diz que “é preferível prevenir do que remediar”. Quando se refere à prevenção da infecção, há que equacionar se é referente à infecção adquirida na comunidade ou à infecção em cuidados de saúde. Porque a prevenção da infecção se faz de forma diferente quer numa, quer noutra circunstância, considerando-se, apenas, a prevenção da infecção da comunidade.

A prevenção da infecção, adquirida na comunidade, tem sido conseguida, ao longo dos últimos 100 anos, através de medidas que têm pouco em comum com os cuidados de saúde. Por outras palavras, os grandes responsáveis pela melhoria dos indicadores que hoje se verifica, em muitas doenças infecciosas da comunidade, não são procedimentos médicos, resultando, sim, da melhoria das condições socioeconómicas, de avanços na área da educação e, também, da instituição, nas sociedades modernas, de uma cultura de prevenção que, às vezes, chega a ser quase obsessiva. Só em última instância sobrevém o papel da medicina, na prevenção das infeções na comunidade.

Como puderam os cuidados de saúde contribuir para a prevenção da infecção? Basicamente, com três medidas:

- a) A imunização ativa, também chamada vacinação (as vacinas tiveram, de facto, um papel marcante).
- b) A imunização passiva.
- c) A quimioprofilaxia.

No papel de prestadores de cuidados de saúde, pode-se contribuir para a prevenção da infecção, basicamente com estes instrumentos e, eventualmente, pela educação. Mas, na educação, o papel do prestador de cuidados de saúde não é determinante. Outros atores têm um papel tão importante, ou mais, do que os profissionais de saúde, na sua contribuição para a prevenção da infecção na comunidade.

Em suma, é passada em revisão a imunização ativa, que é, como quem diz, a vacinação e a imunização passiva, que tem, progressivamente, perdido um pouco da sua atualidade e da sua importância, com o aparecimento de novas vacinas, sendo referência o Programa Nacional de Vacinação (PNV), das vacinas não incluídas no PNV, mas aconselhadas em determinadas

populações, como os viajantes, e, finalmente, da vacinação em circunstâncias particulares, como as grávidas e os profissionais de saúde.

Referências Bibliográficas

- DGS. Programa Nacional de Vacinação 2017. Norma 016/2016 atualizada a 31/7/2017
- Sociedade Portuguesa de Pediatria e Sociedade de Infeciologia Pediátrica. Recomendações sobre vacinas extra programa nacional de vacinação. Atualização de 2018

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL E NÃO OCUPACIONAL

TERESA

MARTINS

A profilaxia pós-exposição ocupacional (PPEO) pode ser definida como exposição potencial a material infeccioso (sangue, tecidos ou fluídos corporais específicos, equipamentos ou superfícies ambientais contaminadas), que ocorre nos profissionais de uma unidade de saúde, envolvidos direta ou indiretamente com doentes, através de lesão percutânea ou contato de mucosas ou pele não intacta com sangue, tecidos ou outros fluidos potencialmente infecciosos.

Consideram-se fluídos infetantes, além do sangue e outros visivelmente com sangue, o sémen e as secreções vaginais (implicados na transmissão de VIH mas não na transmissão ocupacional). Líquido cefaloraquidiano (LCR) sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e amniótico são, também, considerados, potencialmente, infecciosos risco de transmissão desconhecido.

Fluídos não infetantes fezes, secreções nasais, saliva, expectoração, suor, lágrimas, urina, vômitos não são considerados, potencialmente, infecciosos, exceto, se visivelmente, com sangue (risco de transmissão de VIH destes fluídos é baixo), pelo que não está recomendada PPE.

A pele intata é uma barreira eficaz contra infeção por VIH e a contaminação desta com sangue ou outros fluídos, potencialmente, contaminados não é considerada exposição e não necessita de PPE.

No que respeito ao risco de transmissão ocupacional: a) Risco médio após exposição percutânea 1 em 300 (0,3%); b) risco médio após exposição mucosa 9 em 10.000 (0,09%). Ainda menor após exposição de pele não intata (pele gretada, com dermatite, abrasão ou ferida aberta), em que o risco teórico é de 1 em 1.000 (0,01%).

Face a um acidente ou risco de exposição ocupacional deve ser recolhida informação confidencial quanto às características da exposição pormenores do procedimento que estava a ser executado, bem como detalhes relativos à fonte.

A maioria das exposições ocupacionais a VIH não determina transmissão, pelo que se deve balancear o risco de toxicidades potenciais.

O início da PPE deve ser precoce (ideal nas 1^{as} duas horas e nunca depois das 72 horas). Após 36 horas, o benefício é diminuído.

A PPE deve ser durar quatro semanas, sendo os efeitos adversos aos antirretrovíricos (ARVs) muito pouco frequentes.

Na exposição a vírus conhecido ou suspeito de resistente, devem ser selecionados ARVs para as quais o vírus seja, improvavelmente, resistente (se não há informação disponível, iniciar PPE e alterar depois). Não está recomendado teste de resistência da fonte, no momento de exposição.

É muito difícil elaborar recomendações no âmbito da PPE, uma vez que existe pouco fundamento científico. As normas existentes são opiniões de peritos e dados da experimentação animal.

Uma vez que os novos ARVs não foram testados, no que respeita à eficácia para PPE especificamente, os regimes devem incluir os agentes que têm provado ser mais potentes e melhor tolerados, em infetados por VIH.

Regimes recomendados - TDF/FTC - 300 mg/200 mg 1x/dia + RAL - 400 mg 2x/dia ou TDF/FTC - 300 mg/200 mg 1x/dia + DTG - 50 mg/dia ou TDF/FTC - 300 mg/200 mg 1x/dia + DRV - 800 mg/dia / RTV - 100 mg/dia ou TDF/FTC - 300 mg/200 mg 1x/dia + ATV - 300 mg/dia / RTV - 100 mg/dia. Para grávidas TDF/FTC - 300 mg/200 mg 1x/dia + RAL - 400 mg 2x/dia ou TDF/FTC - 300mg/200mg 1x/dia + LPV/RTV.

ARVs a evitar: ABC - reações de hipersensibilidade graves (5-8%); NVP toxicidade hepática e síndrome de Stevens-Johnson; EFV toxicidade para o SNC; MVC - não recomendado no momento atual.

A vigilância do profissional, após exposição ocupacional, deve ser feita através de consulta e análises (hemograma, plaquetas, glicose, urémia, creatinina, SGO, SGP, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase, serologia para VIH-1 e VIH-2), sendo a primeira consulta, seguida por outras à semana 2, 4 ou 6 e 16.

A monitorização laboratorial deve ser à semana 0, 2, 4 ou 6, sendo a serologia para VIH-1 e VIH-2 à semana 0, 4 e 16.

Profilaxia pós-exposição não ocupacional (PPE)

A exposição não ocupacional corresponde a todos os incidentes esporádicos e acidentais em que ocorreu contato direto de mucosas, percutâneo ou

intravenoso, com sangue ou outro líquido biológico (por exemplo, sémen e secreções vaginais), que possam conduzir a risco de transmissão de VIH. Estes incidentes não incluem os que ocorrem com profissionais de saúde em ambiente profissional.

Fluídos potencialmente infetantes - sangue, sémen, secreções vaginais, e retais, leite materno ou fluídos contaminados com sangue visível.

Avaliação após potencial exposição - determinação do *status* de VIH do indivíduo, potencialmente, exposto; momento e características da exposição; *status* de VIH da fonte; probabilidade de infeções concomitantes com outros agentes (clamídia, sífilis, gonococos, VHB e VHC); eventual contraceção de emergência.

Risco de transmissão não ocupacional (sexual) depende do tipo de exposição, isto é:

- A penetração anal recetiva tem o risco de 0,1 - 3%, sendo o tipo de exposição com o maior risco.
- Penetração vaginal recetiva tem o risco de 0,1 - 0,2%.
- A penetração vaginal insertiva é de 0,03 - 0,09%.
- Na penetração anal insertiva o risco é de 0,06%.
- O sexo oral recetivo é de 0 - 0,04%.

Constitui risco substancial, na exposição a VIH, as mucosas (por exemplo, vaginal, retal, ocular e oral) ou a exposição de pele lesada ou contacto percutâneo com sangue, sémen, secreções vaginais, retais, leite materno ou qualquer fluído com sangue, quando a fonte é VIH positiva. Ocorre risco negligenciável sempre que haja exposição de mucosas ou pele lesada ou intata ou contato percutâneo com urina, secreções nasais, saliva, suor e lágrimas não contaminadas com sangue, independentemente da fonte ser VIH conhecida ou suspeita de o ser.

Indicações para quimioprofilaxia segundo tipo de exposição e *status* do parceiro sexual – embora a profilaxia deva ser decidida caso a caso e de acordo com o risco e o tipo de prática sexual, de um modo geral, recomenda-se a sua utilização quando se trata de parceiro VIH positivo. Deve ser proposta quando a serologia é desconhecida na fonte, em populações com alta prevalência da infeção. De um modo geral, em populações de prevalência baixa para a infeção por VIH deve ser, apenas, considerada a profilaxia no sexo anal recetivo.

Indicações para quimioprofilaxia, segundo o tipo de exposição (não sexual) - esta está dependente do tipo de exposição quer se trate de partilha de

seringa ou agulha, agulha em contentor na comunidade, salpico de sémen no olho e mordedura humana, por exemplo. Em qualquer dos casos deve-se ter em conta uma história bem colhida, para a decisão mais correta.

Regimes preferenciais: TDF/FTC – 300 mg/200 mg 1x/dia + RAL - 400 mg 2x/dia ou TDF/FTC – 300 mg/200 mg 1x/dia + DTG – 50 mg/dia ou TDF/FTC – 300 mg/200 mg 1x/dia + DRV – 800 mg 1x/dia + RTV - 100 mg 1x/dia ou EVG/COBI/TDF /FTC - 150 mg/150 mg/300 mg/200 mg 1x/dia ou o mesmo esquema que a fonte, com carga vírica suprimida ou uso de dados de resistência de fonte, para orientação do regime a instituir.

Na vigilância, após exposição, aplicam-se as mesmas regras e tempos da PPEO.

Referências Bibliográficas

- Alberg J, Bartlett J, Daskalakis DC. Nonoccupational exposure to HIV in adults in *UpToDate* Mar 2017
- Bartlett, J. Martin H, Mitty J. Management of healthcare personnel exposed to HIV In *UpToDate* Feb 2017
- Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, *et al*; US Public Health Service Working Group. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(9):875-92

A IMAGIOLOGIA NO ESTUDO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

NUNO

CARRILHO RIBEIRO

Os métodos de imagem disponíveis, atualmente, são muitas vezes decisivos na deteção de alterações patológicas e na orientação do diagnóstico da sua causa, tais como:

- a) Radiologia convencional - múltiplos exames com recurso a radiação X e adaptados ao órgão/ patologia em estudo, simples ou com contraste e angiografia de diagnóstico e terapêutica.
- b) Ecografia - técnicas de diagnóstico que recorrem aos ultrassons, considerados inócuos, nas condições habituais de utilização.
- c) Medicina nuclear - múltiplas técnicas de diagnóstico, com recurso a isótopos radioativos. Em Portugal é uma especialidade médica separada da Radiologia, noutros países é uma subespecialidade. Neste contexto tem particular interesse a cintigrafia e a PET-TC.
- d) Tomografia computadorizada (TC) - recorre a radiação X para obter imagens de “fatias” do corpo humano, com utilização cada vez mais vulgarizada e com os inerentes riscos da irradiação dos doentes.
- e) Ressonância magnética (RM) - técnica mais sofisticada da Radiologia, que recorre a potentes campos magnéticos e emissões de radiofrequência, para obter informação sobre as estruturas do corpo.

Embora as alterações morfológicas encontradas sejam, em regra, inespecíficas, são fundamentais na triagem dos casos mais graves, permitindo afirmar a presença de patologia, quando esta está em dúvida e ajudam ao diagnóstico definitivo.

Em relação às doenças infecciosas, a Radiologia tem, muitas vezes, um papel importante ao afirmar lesões que reforçam e orientam o algoritmo diagnóstico. Por outro lado, permite eliminar diagnósticos diferenciais decisivos.

Assim, são referidas algumas das patologias infecciosas ao alcance dos métodos de imagem, se não possibilitando o seu diagnóstico, pelo menos permitindo a sua deteção e orientando o diagnóstico.

1. Sistema Nervoso Central (a RM é, em regra, mais informativa que a TC)
 - a) Encéfalo

- Abscesso piogénico - diagnóstico frequente, com origem por contiguidade (seios peri-nasais e ouvido) ou hematogénica.
 - Tuberculose - revelando-se, em regra, com sinais de meningite, mas podendo provocar lesões ocupando espaço ou vasculares.
 - Encefalite herpética - hipodensidade do lobo temporal.
 - Toxoplasmose - a principal causa de alterações cerebrais, na infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH).
 - Criptococose - rara, associada, também, à infeção por VIH.
 - Neurocisticercose em relação com áreas endémicas.
 - Leucoencefalopatia multifocal - progressiva relativamente comum na síndrome de imunodeficiência adquirida (sida).
- b) Coluna
- Espondilodiscite - pode ter uma evolução indolente e tardar o diagnóstico.
 - Abscesso epidural - associado, em regra, a discite, mas com um quadro mais intenso, podendo evoluir rapidamente para quadros paréticos.
2. Tórax (a base é o radiograma do tórax, sendo a TC muito importante para melhor esclarecimento em alguns casos)
- a) Pneumopatias bacterianas
- Pneumonia - lesão, em geral, única, alveolar e periférica.
 - Broncopneumonia - lesões múltiplas em lobos diferentes.
 - Êmbolos sépticos - opacidades nodulares bilaterais.
- b) Tuberculose (expressão radiológica muito variada)
- Primo-infeção - predomina o atingimento ganglionar.
 - Tuberculose pós-primária - condensações alveolares (em geral com cavitação), disseminação hematogénica (miliar), disseminação broncogénica, podendo surgir, apenas, como derrame pleural.
- c) Infeções fúngicas (por exemplo, aspergilose e pneumocistose)
- d) Infeções víricas e *Mycoplasma*
3. Abdómen (a ecografia é, em regra, a técnica de imagem de 1ª linha, a TC é, muitas vezes, importante e a RM, poucas vezes é decisiva)
- a) Abscessos hepáticos (diagnóstico diferencial com lesões necróticas não infecciosas):
- Piogénico.
 - Amebiano.
 - Micobacterianos e fúngicos.
- b) Quisto hidático - aspetos morfológicos muito variados, evoluindo de quisto puro para lesões sólidas e para lesões de parede calcificada.
- c) Hepatites agudas víricas - alterações inespecíficas, com interesse

sobretudo para excluir outras etiologias e complicações.

- d) Abscessos esplênicos - sépsis micobacterioses e pneumocistose.
- e) Pielonefrite aguda - a ecografia é fundamental na detecção de complicações e a TC é muito mais sensível no diagnóstico.
- f) Cistite/prostatite - em regra, sem alterações radiológicas.
- g) Doença Inflamatória pélvica - diagnóstico diferencial extenso.
- h) Tubo digestivo - colite pseudomembranosa e ileocolite.

Referências Bibliográficas

- Li, Hongjun (Ed). Radiology of Infectious Diseases. Springer 2015
- Signore A, Quintero AM (Eds). Diagnostic Imaging of Infections and Inflammatory Diseases: A Multidisciplinary Approach. John Wiley & Sons 2014
- Herring W. Learning Radiology: Recognizing the basics. Elsevier 2020

BIOTERRORISMO

SILVA
GRAÇA

A utilização eventual de agentes biológicos, como arma não convencional, capaz de obter supremacia numa contenda, é um assunto que interessa, estrategicamente, os beligerantes desde tempos remotos. Esteve presente, embora de forma rudimentar, na Idade Média, durante a colonização do continente americano e, mais tarde, também, na 1ª Guerra Mundial. Apesar do interesse pelas armas biológicas ter recrudescido, de forma significativa, no decorrer da 2ª Guerra Mundial, e vários países terem, então, mantido programas de desenvolvimento neste âmbito, houve escassa evidência da sua utilização neste conflito. No pós-guerra, aqueles programas de investigação mantiveram-se ativos em vários países, de diferentes continentes, sendo orientados para a utilização experimental de diversos patógenos animais e vegetais.

Após a *Biological and Toxin Weapons Convention* (BTWC) ter sido ratificada por 140 países, em 1972, esperava-se que toda a investigação neste domínio cessasse e fossem destruídos os agentes biológicos considerados armas potenciais.

No entanto, cedo surgiram suspeitas que alguns dos países signatários da BTWC não tinham abandonado, totalmente, aqueles programas de investigação e que outros se lhe tinham juntado, com o objetivo de procurarem obter armas biológicas novas e mais eficazes. É fácil de entender a razão porque os objetivos daquela Convenção não foram atingidos – as armas biológicas são as que têm melhor relação custo/eficácia, pois sendo acessíveis e/ou pouco onerosas, a sua utilização pode ter consequências desastrosas!

A evidência da utilização de agentes biológicos, de forma intencional e com o objetivo de causar pânico ou dano corporal, surgiu, repetidamente, desde os anos 70 do século passado, em momentos e continentes diferentes, mediante a utilização de agentes diversos (por exemplo, *Bacillus anthracis* e *Salmonella* spp) ou mesmo toxinas. Designam-se por armas biológicas os microrganismos ou toxinas capazes de, após libertação deliberada, provocarem morbidade ou letalidade significativas e, assim, afetarem a estabilidade social. Elas são, provavelmente, as armas não convencionais mais temidas no momento atual. Estes agentes biológicos reúnem algumas características que lhes conferem potencial bélico acessibilidade e produção fácil e pouco onerosa do agente ou da toxina, transporte e disseminação fáceis,

estabilidade e patogenicidade, que tornam possível a sua utilização como agente agressor.

Os receios naturais da sua utilização resultam de algumas fragilidades, tais como a dificuldade em detetar os agentes biológicos utilizados, a provável inadequação de soluções nos domínios da profilaxia e da terapêutica e o seu impacto na Saúde Pública.

Recentemente, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de Atlanta (USA), encetou uma investigação mais profunda e profícua sobre os agentes biológicos considerados críticos, isto é, aqueles, que se forem utilizados deliberadamente, poderão ser uma ameaça real para as populações, e decidiu agrupá-los em três categorias (A, B e C), não de acordo com a possibilidade de serem utilizados, mas em função das consequências graves que o seu uso poderia causar. Na categoria A estão os agentes do carbúnculo, da peste e da tularémia, a toxina botulínica e os vírus da varíola e das febres hemorrágicas (filovírus ou arenavírus), que têm disseminação fácil, exigem esforço sanitário importante e têm grande impacto sanitário. Na categoria B incluem-se agentes com características distintas - alguns são causa de zoonoses (por exemplo, *Brucella* spp, *Coxiella burnetti*, *Chlamydia psittaci*, *Burkholderia mallei* e *pseudomallei*), outros provocam infeções graves do sistema nervoso central (alfavírus), alguns são toxinas (toxina rícina, toxina de *Clostridium perfringens*, enterotoxina B estafilocócica) e outros são microrganismos que, se forem deliberadamente utilizados, poderão por em causa a segurança hídrica e alimentar (*Salmonella* spp, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Vibrio cholerae* e *Cryptosporidium parvum*). Neste grupo, a transmissão e a disseminação não são tão fáceis, a sua eventual utilização terá maior repercussão na morbidade do que na mortalidade e, portanto, menor impacto sanitário. Na categoria C incluem-se agentes emergentes, dos quais se conhece pouco da sua epidemiologia e patogenicidade (vírus hanta e nipah) e agentes biológicos, que, de momento, não têm risco bioterrorista claro (flavivírus, *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente).

Uma das ameaças biológicas mais consistentes é a libertação deliberada de *B. anthracis*, que é uma das mais temidas armas biológicas, podendo, devido às suas características, ser utilizado por grupos terroristas com poucos recursos. Há experiência recente da sua utilização (em 2001, nos Estados Unidos da América), sendo o mais acessível destes agentes biológicos e o mais fácil de utilizar (o que poderá acontecer em qualquer lugar e em qualquer momento!). *B. anthracis* é o agente causal de uma zoonose que pode afetar ovinos, bovinos e caprinos, que eliminados com as fezes, persistem no solo rural durante décadas, sob a forma de esporos. A sua disseminação poder-se-á fazer por

aerossol, com transmissão aérea ou por contacto. A infeção poder-se-á apresentar nas formas cutânea, inalatória e gastrintestinal, tendo estas duas últimas elevada mortalidade.

Referências Bibliográficas

- Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM. Public health assessment of potential biologic terrorism agents. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:225-30
- European Centre for Disease Prevention and Control. Best practices in ranking emerging infectious diseases threats – a literature review. 2015. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/emerging-infectious-diseases-threats-best-practices-ranking.pdf>
- Brooks VJ, Del Rio Vilas VJ, Ward MP. Disease prioritization: what is the state of the art? *Epidemiol Infect.* 2015;143:2911-22

AVALIAÇÃO DO RISCO INFECCIOSO

**ANA CLÁUDIA
MIRANDA**

Qualquer intervenção ao nível dos cuidados de saúde visa, em última análise, a segurança do doente, a melhoria do seu estado de saúde ou a prevenção de situações que possam comprometer o seu bem-estar.

A avaliação do risco infeccioso constitui uma área de intervenção vasta e de extrema importância, que promove a implementação precoce de medidas profiláticas, de educação para a saúde e de monitorização e otimização dos cuidados.

A definição de um programa de avaliação de risco infeccioso requer: a) O conhecimento da epidemiologia do local de intervenção; b) a definição dos objetivos e das áreas prioritárias de intervenção; c) a identificação de populações de risco; d) a criação de estruturas e de equipas de trabalho para a sua implementação; e) a educação e formação dos intervenientes; f) a elaboração de protocolos e procedimentos; g) a avaliação, auditoria e monitorização dos resultados.

A evolução das tecnologias na área da saúde, especificamente na área da intervenção terapêutica, tem acrescentado uma enorme complexidade à gestão da saúde individual e comunitária. O aumento global da esperança de vida resulta no envelhecimento da população, associado, por sua vez, a imunossenescência, comorbilidades múltiplas, polimedicação, risco de interações e toxicidades farmacológicas. O mesmo aumento da sobrevivência exige, cada vez mais vezes, a realização de procedimentos médicos invasivos, implantação de dispositivos ou aplicação de técnicas de suporte de vida e substituição da função de órgãos, que podem comprometer a integridade de algumas das barreiras fisiológicas do organismo.

A cada vez mais abrangente utilização de terapêutica imunomoduladora e imunossupressora, em várias áreas médicas, acresce o risco de infeções por agentes da comunidade, mas também, por agentes microbianos oportunistas e a reativação de infeções latentes. A emergência de microrganismos multirresistentes e a escassez de opções terapêuticas, nomeadamente, de antibioterapia, torna premente a definição e adoção de planos de prevenção, de controlo de infeção e de políticas restritivas sobre o consumo de antimicrobianos.

A infecção, associada aos cuidados de saúde, é uma área de intervenção prioritária e que representa uma das causas primárias de morte e morbidade, entre os doentes hospitalizados ou institucionalizados.

As complicações ou infecções, associadas à implantação de dispositivos médicos ou decorrentes de procedimentos cirúrgicos, são, de igual modo, consideradas como infecções associadas aos cuidados de saúde. Na avaliação e monitorização, do risco de infecção ligada aos cuidados de saúde, é recomendada a vigilância das feridas operatórias, assim como das infecções relacionadas com a presença de cateteres endovenosos, genito-urinários ou com ventilação mecânica invasiva.

As infecções associadas aos cuidados de saúde podem classificar-se tendo em conta a sua relação com dispositivos, procedimentos ou antibioterapia.

Adicional, ao impacte direto sobre a saúde individual do doente, estas infecções contribuem, de forma significativa, para o incremento do tempo de internamento/institucionalização e dos custos relacionados com saúde.

A maioria dos episódios infecciosos, ocorridos no contexto de cuidados de saúde, é, potencialmente, prevenida através da modificação de fatores de risco reconhecidos e cientificamente comprovados.

Apesar do seu impacte e relevância nos dias de hoje, a avaliação do risco infeccioso não se limita à exposição a procedimentos médicos ou a intervenções terapêuticas. A adoção de determinados comportamentos, hábitos ou estilos de vida, a deslocação em contexto de viagem e estadia em locais endémicos, a exposição em contexto profissional, social ou religioso ou, até mesmo, a exposição a fatores ambientais, como por exemplo, face a desastres naturais, são fatores de risco que podem facilitar o desenvolvimento de doenças infecciosas.

A adoção de hábitos de vida e dieta saudáveis, a prática de exercício físico regular, a abstinência tabágica, alcoólica e de substâncias ilícitas, associam-se a menor incidência de complicações infecciosas e de mortalidade.

A avaliação do risco infeccioso está, intimamente, ligada à prevenção, sob a forma de aconselhamento, formação e educação, adoção de medidas de proteção individual, de higiene e vacinação, quando indicada e disponível.

Referências Bibliográficas

- Haw DJ, Cummings DAT, Lessler J, Salje H, Read JM, Riley S. Differential mobility and local variation in infection attack rate. *PLoS Comput Biol.* 2019;15(1):e1006600

- Boev C, Kiss E. Hospital-Acquired Infections Current Trends and Prevention. *Crit Care Nurs Clin N Am.* 2017;29:51-65
- Stahl JP, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Martinot A, Lery T. The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy. *Med Mal Infect.* 2016;46(3):117-22
- Shah PK. Inflammation, infection and atherosclerosis *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(8):46872
- Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. Lifestyle risk factors, obesity and infectious disease mortality in the general population: linkage study of 97.844 adults from England and Scotland. *Prev Med.* 2019;123:65-70
- Memish ZA, Steffen R, White P, Dar O, Azhar EI, Sharma A, et al. Mass gatherings medicine: public health issues arising from mass gathering religious and sporting events. *Lancet.* 2019;393(10185):2073-84.
- Mangili A, Vindenes T, Gendreau M. Infectious risks of air travel. *Microbiol Spectr.* 2015;3(5). doi: 10.1128/microbiolspec.IOL5-0009-2015.

NOVAS ESTRATÉGIAS DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL EM PARASITOLOGIA

**OLGA
MATOS**

Não obstante o crescente conhecimento científico e o desenvolvimento tecnológico observados nas últimas décadas, as doenças parasitárias constituem, ainda, um importante problema de Saúde Pública. Nos países em desenvolvimento, onde as condições de saneamento básico e de higiene pessoal são precárias e o nível socio-económico é baixo, as doenças parasitárias e, particularmente, as parasitoses intestinais são, ainda, muito frequentes, principalmente na população pediátrica, nas grávidas e nos doentes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (sida). Mas, também, nas regiões industrializadas, como nos Estados Unidos da América e na Europa, são diagnosticadas estas doenças da pobreza, negligenciadas e emergentes. Assim, o conhecimento dos parasitas patogénicos para o Homem e das síndromas por eles provocadas é fundamental no maneiio dos doentes.

Atualmente, o diagnóstico das infeções parasitárias depende de vários métodos laboratoriais, para além da história clínica e do quadro clínico. Os testes de rotina, utilizados para o diagnóstico de muitas doenças parasitárias, mudaram pouco desde o desenvolvimento do microscópio, no século XV. Além disso, a maioria dos testes não consegue distinguir entre infeções passadas, latentes, agudas e reativadas e não são úteis para a avaliação da resposta à terapêutica ou para a determinação do prognóstico da doença.

Os desenvolvimentos recentes, em novas ferramentas de diagnóstico, no entanto, têm vindo a abrir caminhos novos para a melhoria na deteção dos parasitas e no diagnóstico etiológico das doenças parasitárias. Em primeiro lugar, surgiram várias técnicas serológicas que são, altamente, específicas e sensíveis e se tornaram valiosos instrumentos de diagnóstico, como os testes imunoenzimáticos Falcon ELISA (FAST-ELISA), Dot-ELISA, sistema rápido de deteção de antigénios (RDTS) e sistema de imunoprecipitação com luciferase (LIPS). Em segundo lugar, os métodos de base molecular, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e PCR quantitativa em tempo real (RT-qPCR), a amplificação isotérmica mediada por ciclo (LAMP) e Luminex, as quais têm demonstrado potencial relevante para o uso no diagnóstico de doenças parasitárias, com maior especificidade e sensibilidade do que as técnicas serológicas. Em terceiro lugar, há que considerar a tecnologia de proteómica, introduzida para a descoberta de biomarcadores, usando tecidos ou fluidos biológicos do hospedeiro infetado. Atualmente, numerosos

biomarcadores são utilizados com fins de diagnóstico e, para além disto, estratificam e prognosticam. Em quarto lugar, desenvolvimentos muito recentes em nanotecnologia tornam possível a sua utilização a dois níveis, isto é de diagnóstico e de tratamento de algumas patologias. As nanopartículas fluorescentes são tão sensíveis que, mesmo, uma única nanopartícula, revestida por biomarcadores específicos de uma determinada doença, é capaz de emitir um sinal suficientemente forte para ser capturado, permitindo a identificação precoce dessa doença. Neste contexto, sistemas de diagnóstico baseados em nanotecnologia estão a emergir, como uma intervenção promissora para contornar as limitações das outras técnicas, abrindo a hipótese de novos desenvolvimentos nesta área.

A maioria das parasitoses são causadas por protozoários, cujas técnicas de diagnóstico/identificação laboratorial são laboriosas, pouco sensíveis e requerem técnicos qualificados e experientes. O diagnóstico laboratorial pretende-se precoce, rápido e preciso, como medida de controlo – prevenção da propagação dos agentes – das doenças parasitárias.

Referências Bibliográficas

- Garcia LS. 2007. Diagnostic Medical Parasitology. 5ª edição. ASM Press. Washington, DC, USA
- NDAO M. (2009). Diagnosis of Parasitic Diseases: Old and New Approaches. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases, Article ID 278246, 15 pages. doi:10.1155/2009/278246
- Bailey *et al.* (2013). Uso de MALDI-TOF para Diagnóstico de Infecções Microbianas. Clinical Chemistry. Q&A,1-9

MICROBIOMA HUMANO

**FRANCISCO
GUARNER**

Fossils and geochemical markers of biologic activity indicate that microbial organisms inhabited the oceans in Archean times, and that *Cyanobacterium* resembling cells were the origin of free oxygen gas in the atmosphere. Bacteria have been on Earth for 3.5 billion years, appearing approximately 1 billion years after the Earth's crust was formed. Animals appeared in the microbial world very much later than bacteria, during the Cambrian period about 600 million years ago, and co-evolved in association with microbial communities. Permanent associations that evolve over long periods of time are grouped under the term 'symbiosis', and the microbial partners are called 'symbionts. Such associations are usually mutualistic, i.e. beneficial for all partners, host. Animals provide habitat and nutrients whereas microbes contribute to their body functions.

The term *microbiota* refers to the collection of microbial communities colonizing a particular ecological niche, and the *microbiome* is the collective genome of the microbial symbionts in a given host. The gut microbiota is a diverse and complex community of bacteria, archaea, yeasts, protists and viruses living in the lumen and mucosal surface of the human intestinal tract, including native and in transit microorganisms. Microbial colonizers of the gut are not casual bystanders, or potential invaders when immunity fails to keep them away. Gut microbial communities constitute an important *functional* part of animals.

Animals bred under germ-free conditions have extraordinary nutritional requirements and are highly susceptible to infections. Organ weights (heart, lung, and liver), cardiac output, intestinal wall thickness, intestinal motility, serum gamma-globulin levels, lymph nodes, among other characteristics, are all reduced or atrophic in germ-free animals. Germ-free mice have hyperactive, impulsive behaviour when compared with mice with a conventional gut microbiota. Reconstitution of germ-free animals with a faecal microbiota restores most of these deficiencies, suggesting that gut microbes provide important and specific tasks for host's homeostasis. Moreover, faecal transplants can transfer disease phenotypes such as obesity, insulin resistance, intestinal inflammation, and anxiety in rodent models. Thus, microbial colonization of animals is critical for nutrition, body growth, induction and regulation of immunity, endocrine homeostasis, maturation of the central nervous system and even, behaviour. The main functions of the gut

microbiota are ascribed into three categories, i.e. metabolic, protective and trophic functions.

Metabolic functions consist of the fermentation of non-digestible dietary substrates and endogenous mucus. Gene diversity among the microbial community provides a variety of enzymes and biochemical pathways that are distinct from the host's own constitutive resources. Fermentation of complex carbohydrates is a major source of energy in the colon for microbial growth and produces short chain fatty acids that are utilized by the host. These biochemical conversions result in salvage of dietary energy, and favour the absorption of ions (Ca, Mg, Fe) in the cecum. Colonic microorganisms play a role in amino acid and vitamin synthesis.

Protective functions of gut microbiota are defined by the barrier effect that prevents invasion by pathogens. Resident bacteria represent a resistance factor to colonization by exogenous microbes or opportunistic bacteria that are present in the gut, but their growth is restricted. The equilibrium between species of resident bacteria provides stability in the microbial population, but antibiotics can disrupt the balance (for instance, overgrowth of toxigenic *Clostridioides difficile*).

Trophic functions provide a variety of effects on both the gastrointestinal tract (epithelial cell proliferation and differentiation, intestinal motor activity, neuro-endocrine pathways of gut origin) and beyond (induction and homeostatic regulation of the immune system, maturation of distant organs including the central nervous system). The ability of the gut microbiota to communicate with the brain and thus influence behavior is emerging as an exciting concept.

The human gastrointestinal tract houses around forty trillion microbial cells, most of them belonging to the domain Bacteria. Large-scale research projects have aimed at deciphering the structure and function of the human microbiota, namely the NIH's Human Microbiome Projects and the European MetaHIT project. Thanks to the advances in sequencing technologies as well as in the bioinformatic tools needed to analyse massive amounts of data, those projects as well as other research initiatives are providing a deeper insight on the microbial communities that inhabit the human body, and allow the identification of changes that are associated with disease states.

Only 7 to 9 of the 55 phyla of the domain Bacteria are detected in fecal or mucosal samples from the human gut. Around 90% of all taxa belong to two phyla: Bacteroidetes and Firmicutes. Other phyla that have been consistently found in the human distal gut are Proteobacteria, Actinobacteria,

Fusobacteria, and Verrucomicrobia. *Bacteroides*, *Faecalibacterium* and *Bifidobacterium* are the most abundant genera in fecal samples, but their relative proportion is highly variable across individuals. Only very few species of Archea (mostly *Methanobrevibacter smithii*) have been found.

Bacterial composition in the lumen varies from cecum to rectum, while the community of mucosa-associated bacteria is highly stable from terminal ileum to rectum in a given individual. Factors such as diet, drug intake, travelling or colonic transit time, have an impact on microbial composition of faecal samples over time in a unique host. Intra-individual fluctuations in the composition of the microbiota can be remarkable, but the microbial ecosystem tends to return to their typical compositional pattern. Most strains are resident for decades in a given individual. Microbial diversity changes with age, increasing from infancy to adulthood and decreasing during elderly, particularly in centenarian individuals. There are striking differences in composition and diversity between westernized and non-westernized populations. The faecal microbiota of adults is less diverse in metropolitan areas of North America than in rural non-westernized populations of South America.

Diet is a key element for the symbiotic relationship between gut microbes and the host. Foods deliver numerous substrates for microbial metabolism and may influence the structure and composition of the microbial community in different ways. The presence of stable gut microbial communities may be linked to long-term dietary patterns. Diets with high proportion of vegetables are usually associated with gene richness and high species diversity in the gut microbiota.

Antibiotic use can have several negative effects on the gut microbiota, including reduced species diversity, altered metabolic activity, and the selection of antibiotic-resistant organisms, which in turn can lead to antibiotic-associated diarrhoea and recurrent *Clostridioides difficile* infections. There is also evidence that early childhood exposure to antibiotics can lead to several gastrointestinal, immunologic, and neurocognitive conditions. The increase in the use of antibiotics in recent years suggests that these problems are likely to become more acute or more prevalent in the future.

Of particular concern, loss of species diversity is commonly reported in patients affected by chronic non-communicable diseases of increasing incidence in modern society, including metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. Whether such microbial changes are cause or consequence of the underlying disorders is still unresolved. Bi-directional influences between host and microbiota have been proven, and some dysbiotic

changes are likely to play a role in the origin of disease. While there is epidemiological evidence to support this concept, cohort studies and targeted intervention trials aiming at restoring the ecosystem (microbiota transplantation, probiotics, diet) are needed for a better understanding of the role of gut microbes in clinical conditions.

Key messages: Developing and maintaining gut microbiota diversity is a novel clinical target for health promotion and disease prevention. Functional foods and microbiota transplantation are the principal tools for improving host-microbial symbiosis.

Referências Bibliográficas

- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400
- Mcdonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, *et al.* American Gut: an Open Platform for Citizen Science. *mSystems.* 2018;3(3):1-28
- Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Jun; 17(6):383-390

PREP

DIANA SEIXAS

Todos os anos são diagnosticados com infecção por VIH cerca de dois milhões de pessoas. Na Europa, pese embora a tendência geral seja de estabilização do número de novos casos, estes continuam a aumentar em determinados grupos. Os objetivos da Organização Mundial de Saúde (OMS), traçados para 2020, ambicionam a redução de novas infecções anuais para números inferiores a 500.000, exigindo que fossem repensadas as estratégias preventivas para atingir este propósito.

Assim, além de intervenções comportamentais e estruturais, para desencorajar comportamentos de risco e modificar a vulnerabilidade a VIH, a prevenção passou, também, a frisar a necessidade de intervenções biomédicas. Estas medidas bloqueiam a infecção, ao diminuírem a infeciosidade, reduzindo a suscetibilidade a VIH. São seus exemplos a profilaxia pós-exposição e o tratamento como prevenção, a prevenção da transmissão vertical, a circuncisão masculina voluntária e, mais recentemente, a profilaxia pós-exposição (PrEP).

O estudo iPrEX foi o primeiro a revelar o sucesso da estratégia da utilização dos antirretrovíricos (ARVs) com intuito profilático, ou seja, PrEP em homens que têm sexo com homens (HSH) sem VIH e em mulheres transgénero (MTG). Neste ensaio, a redução de novas infecções verificada foi ligeiramente superior a 40%, embora de entre aqueles cuja adesão era maior que 90% das doses previstas, o efeito protetor atingisse os 70%. A coformulação tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) de dose fixa combinada diária foi a escolhida, de entre o arsenal farmacêutico disponível, pela sua potência, segurança, tolerabilidade e conveniência.

Vários ensaios subsequentes, demonstraram, de forma geral, a eficácia da PrEP, sublinhando a adesão como fator crítico para o sucesso desta medida. O maior impacto na redução registou-se HSH (iPrEX, PROUD, IPERGAY) e homens heterossexuais (TDF2, Partners-PrEP). Em mulheres não se assistiu à mesma consistência nos resultados (FEM-PrEP, VOICE), provavelmente pela pior adesão verificada.

Atualmente, é reconhecido que, quando tomado de forma correta, o TDF/FTC confere uma proteção estimada em cerca de 95% das novas infecções. Assente

nestes resultados, a OMS recomenda a utilização de PrEP em todos os indivíduos seronegativos, com risco acrescido de infecção por VIH.

Os critérios para iniciar PrEP estão bem definidos. Em Portugal, são elegíveis aqueles que não usem preservativo de forma consistente com parceiros sexuais com estatuto serológico desconhecido ou com infecção por VIH sem controlo vírico ou, ainda, que tenham sido diagnosticados, nos últimos seis meses, com infeções sexualmente transmissíveis (ISTs). Elegíveis são, também, os utilizadores de substâncias psicoativas e/ou drogas injetáveis (UDIs) e parceiros serodiscordantes em situação de preconceção. Os candidatos à PrEP devem estar motivados para adesão à prescrição de forma sustentada, bem como ao seguimento regular em consulta.

A monitorização implica a realização frequente de testes de função renal, de exclusão infeção por VIH “de novo” e de rastreio de ISTs, como sífilis, gonorreia e *C. trachomatis*. Mesmo que assintomáticos, devem sempre ser testados e tratados em conformidade. Esta é, também, uma oportunidade para a vacinação para outras infeções, assim preveníveis, como VHA e VPH. Em cada visita deve ser feito aconselhamento sobre práticas de sexo seguro e encorajado o uso de preservativo, como único método de proteção de outras ISTs e VHC. Para os UDIs deve ser, também, ministrado aconselhamento ou proposta ajuda especializada, em contexto de dependência, de utilização recreativa, ou em associação a práticas sexuais.

O indivíduo sob PrEP deve ser, também, instruído a reconhecer os sintomas da infeção por VIH “de novo” e sempre que haja essa suspeita deve procurar ajuda, por forma a garantir o diagnóstico precoce. Embora raros, têm sido identificados alguns casos de primoinfeção por VIH, sob PrEP. Neste contexto, VIH pode desenvolver resistência a estes ARVs, sobretudo à emtricitabina (FTC), cuja barreira genética é mais baixa. Sendo o TDF/FTC um dos pilares da terapêutica de VIH, a infeção “de novo”, neste cenário, pode ter consequências, como implicar o uso de esquemas de tratamento alternativos.

Estabelecido o posicionamento da PrEP e havendo maior consenso sobre o seu impacto na redução de novos casos, a investigação na área continua. Esta tem-se focado em estratégias para melhorar a adesão e simplificar o tratamento com menor toxicidade e eficácia potenciada. Um maior leque de opções possibilitará aumentar o número de candidatos elegíveis para estes programas, com propostas de prevenção individualizadas às suas características.

Além da toma diária, a PrEP pode ser utilizada com sucesso, com o regime 2-1-1 (2 comprimidos 2 a 24 horas antes da exposição, seguidos de 1 comprimido 24 e 48 horas depois) em particular em HSH com relações sexuais menos frequentes. Por outro lado, TAF/FTC pode ser utilizado em HSH e MTG, com menor dano renal e ósseo.

Em desenvolvimento estão outras estratégias, como o anel vaginal de dapivirina de aplicação mensal (dirigido à proteção feminina no sexo vaginal) e o cabotegravir injetável de longa ação, para administração a cada oito semanas, com bons resultados.

Importa sublinhar que a PrEP não é, necessariamente, uma estratégia de prevenção vitalícia. O seu uso é recomendado em períodos críticos de risco de infecção por VIH, pelo que deverá ser prescrita, sempre, como parte de um plano de prevenção, enquanto o risco persistir no(s) parceiro(s). A PrEP afirma o seu posicionamento numa estratégia global concertada, e apesar da controvérsia inicial é hoje mais claro o seu papel.

Várias questões persistem, tais como o seu custo-benefício, o receio de acentuar a clivagem entre subgrupos de risco aumentado e o temor pela desresponsabilização sobre a saúde sexual, com inerente perigo de reemergência de ISTs. O mesmo quanto à priorização do acesso aos recursos de saúde dos utilizadores (indivíduos que não se encontram doentes) bem como os custos deste tratamento e da sua monitorização. Finalmente, a inexistência de políticas de saúde para equalizar a distribuição e as preocupações quanto aos derradeiros efeitos na saúde pública estão, ainda, em aberto.

A análise do impacto da PrEP, em contexto de vida real, permitirá compreender se a retenção em PrEP impacta com o sucesso epidemiológico desejado, pela diminuição da incidência de novas infeções por VIH.

Referências Bibliográficas

- Profilaxia de Pré-exposição da Infeção por VIH no Adulto. DGS Norma nº 025/2017 de 28/11/2017 atualizada a 16/05/2018
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas Let al; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2587-99
- Beymer MR, Holloway IW, Pulsipher C, Landovitz RJ. Current and future PrEP medications and modalities: on demand, injectables and topicals. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(4):349-58

- Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug resistance during HIV Pre-exposure prophylaxis. *Drugs*. 2019;79(6):609-19
- Hodges-Mameletzis I, Fonner VA, Dalal S, Mugo N, Msimanga-Radebe B, Baggaley R. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in women: current status and future directions. *Drugs*. 2019;79(12):1263-76